

TESIS DOCTORAL



**Estrategias de prevención y
desarrollo de un modelo predictivo
del fracaso renal agudo en pacientes
de Unidades de Cuidados Intensivos**

Autora:

M^a del Carmen Gómez González
Licenciada en Medicina y Cirugía
Universidad de Sevilla

Directores:

- **Prof. Dr. José Villar Ortiz**

Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

- **Dr. Antonio Puppo Moreno**

Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

- **Dr. Manuel Ortega Calvo**

Responsable de Investigación en el Distrito Sevilla de
Atención Primaria en el Servicio Andaluz de Salud.
CIBER-OBN. Instituto de Salud Carlos III.

Doctor D. José Villar Ortiz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.
Doctor D. Antonio Puppo Moreno, Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío y **Doctor D. Manuel Ortega Calvo**, responsable de Investigación en el Distrito Sevilla de Atención Primaria en el Servicio Andaluz de Salud.
CIBER-OBN. Instituto de Salud Carlos III.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis titulada “**ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DEL FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES DE UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS**” ha sido elaborada por Dña. María del Carmen Gómez González bajo la dirección de los abajo firmantes, reuniendo todos los requisitos pertinentes para su presentación y lectura, a fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, se firma en Sevilla, a 14 de octubre de 2015.



Fdo. Dr. D. José Villar Ortiz



Fdo. Dr. D. Antonio Puppo Moreno



Fdo. Dr. D. Manuel Ortega Calvo

Agradecimientos

A mis directores, por su disponibilidad y ayuda. El Dr. D. Manuel Ortega Calvo desde el principio, cuando coincidimos en Granada, creyó en mí y en las posibilidades de este estudio. Excelente director y gran amigo, su empuje y aliento ha sido fundamental para que llegáramos a este punto.

A mis padres, ejemplos a seguir en su constancia, por haberme inculcado y enseñado en el día a día la importancia del trabajo bien hecho. Por hacerme crecer en todos los sentidos.

A mis hermanos mayores, que tan bien han sabido ejercer todos su papel como tales, sin los cuales, sin su ayuda en todos los ámbitos de la vida, este proyecto no habría sido posible. Ejemplo y modelos a seguir todos por su trabajo.

A Luis, por su amor y comprensión, porque no siempre ha sido fácil pero él sí lo ha hecho, por las horas que le he quitado y por toda esa paciencia que me dedica... que comparte con el pequeño Luis, quien me ha enseñado lo que es verdaderamente importante en esta vida. Ambos sois mi motor y mi ilusión.

En tu memoria, Cristina.

Abreviaturas y acrónimos utilizados en esta Tesis Doctoral

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AKI: Fracaso Renal Agudo (Acute kidney injury).

AKIN: Acute Kidney Injury Network.

ARA II: Antagonista de los receptores de Angiotensina II

BCIA: Balón de contrapulsación intra-Aórtico.

CIN: Nefropatía Inducida por contraste (Contrast induced nephropathy).

CKD: Chronic Kidney Disease.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

FR: Factor de Riesgo.

FRA: Fracaso Renal Agudo.

FRAD: Fracaso Renal Agudo que precisa Diálisis Posterior.

HARI: Insuficiencia Renal Adquirida en el Hospital (Hospital-acquired renal insufficiency).

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

ICP: Intervención Coronaria Percutánea.

IECAS: Inhibidores de la formación de Angiotensina II y Aldosterona.

KDIGO: Kidney Disease : Improving Global Outcomes.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin.

NYHA: New York Heart Association.

NC/NPC: Nefropatía por contraste.

NTA: Necrosis Tubular Aguda.

PCI: Percutaneous Coronary Interventionism.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease.

RRT: Terapia de Reemplazo Renal (Renal replacement therapy).

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

SRD: Disfunción Renal Severa (Severe renal dysfunction).

TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ESTADO DEL ARTE	2
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS	44
IV. OBJETIVOS	46
V. MATERIAL Y MÉTODOS	47
VI. RESULTADOS	56
VI.i Variables Numéricas	57
VI.ii Variables Continuas	66
VI.iii Variables Categóricas	88
VI.iv Modelos Predictivos	120
VI.iv.i Modelo CIN Estadístico	120
VI.iv.ii Modelo CIN de Utilidad Clínica.....	125
VI.iv.iii Modelo CIN KDIGO Estadístico	130
VI.iv.iv Modelo CIN KDIGO de Utilidad Clínica.....	135
VII. DISCUSIÓN	140
VIII. CONCLUSIONES	151
IX. LÍNEAS DE DESARROLLO	153
X. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	154
XI. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL	165
ANEXO I. Encuestas realizadas en las UCIs	170
ANEXO II. Dictamen del Comité de Ética	176
ANEXO III. Clasificación de la Insuficiencia cardiaca según la NYHA	177
ANEXO IV. Aval de la SEMICYUC	178

I. INTRODUCCIÓN

Esta Tesis Doctoral se enmarca dentro de la línea de investigación establecida por el **Grupo de Cuidados Intensivos Nefrológicos** de la **Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)** en cuya coordinación participa la doctorando. El trabajo se ha desarrollado en el marco de las estrategias de prevención de una de las causas más frecuentes asociadas al desarrollo del Fracaso Renal Agudo (FRA): el uso de los contrastes iodados.

Se trata de un proyecto multicéntrico dirigido a la búsqueda de una nueva forma de enfocar e intentar prevenir los problemas que plantea en la clínica diaria el desarrollo y tratamiento del FRA en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

El desarrollo del Fracaso Renal Agudo asociado al uso de contraste se relaciona con un aumento de la estancia hospitalaria, complicaciones, coste y mortalidad [1] y su incidencia en nuestros pacientes parece ser superior a la de la población general [2, 6]. Se han descrito distintos factores de riesgo asociados al desarrollo de ésta, además de la nefrotoxicidad causada por el uso del contraste, como son la hipotensión arterial, la sepsis, la hipovolemia, el uso de fármacos nefrotóxicos y el deterioro previo de la función renal [3]. Desde el punto de vista de la aplicación clínica, es necesario poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de FRA con la finalidad de implementar medidas para prevenir su aparición.

II. ESTADO DEL ARTE

Se denomina Fracaso Renal Agudo (FRA) a la alteración en la función renal que se produce en un intervalo temporal de horas o en días en un riñón previamente normal o con su función estable.

El FRA es una complicación frecuente de muchas formas de la enfermedad grave, en los trastornos hemodinámicos o en el estrés metabólico. En los pacientes que presentan disfunción del ventrículo izquierdo y bajo gasto cardiaco puede aparecer un FRA de origen prerrenal, ya que el flujo sanguíneo a los riñones se encuentra disminuido. Un shock séptico o hemorrágico puede desencadenar una necrosis tubular aguda (NTA), lo mismo que la exposición a determinados fármacos nefrotóxicos o contrastes radiológicos. Además, el FRA puede ser consecuencia de una enfermedad primaria del propio parénquima renal o de un proceso de obstrucción de las vías urinarias. Así, en función del tipo de alteración que se produzca, podemos clasificar el fracaso renal agudo en tres tipos: prerrenal, renal o postrenal. La etiología y la fisiopatología del FRA es diferente de la insuficiencia renal crónica, en la cual la pérdida de la función de la nefrona es más gradual. Sin embargo, puede aparecer también un FRA sobre una insuficiencia crónica previa.

La fisiopatología de la nefropatía inducida por contraste (*Contrast induced nephropathy*, CIN) es multifactorial y todavía no explicada de forma completa. A continuación, se refieren los cinco mecanismos descritos y estudiados en la literatura que podrían contribuir a su patogénesis [4].

1-Toxicidad directa del contraste que afecta a las células epiteliales tubulares. El contraste aumenta la osmolaridad tubular porque se filtra libremente y no se reabsorbe. Las células tubulares

expuestas a una alta carga osmolar han demostrado sufrir una disfunción entre el transporte intracelular y el metabolismo energético. Desarrollan unos cambios histopatológicos llamados "necrosis osmótica" que se puede manifestar desde una vacuolización de las células tubulares hasta una necrosis.

2-El contraste induce a nivel renal alteraciones hemodinámicas microvasculares. Ensayos clínicos estudiaron modificaciones del flujo sanguíneo en arterias renales expuestas a contraste produciéndose un aumento inicial del flujo sanguíneo seguido de una reducción prolongada del mismo. Esto podría ser el resultado de:

- a) un aumento de la presión intratubular inducido por el contraste que causa un descenso del flujo sanguíneo renal
- b) un efecto vasoconstrictor directo sobre células musculares lisas
- c) un aumento de la retroalimentación (*feedback*) tubuloglomerular debido a una osmolaridad aumentada
- d) la secreción de varios vasoconstrictores endógenos como son la adenosina y la endotelina.

Esta disminución del flujo sanguíneo afecta de forma primordial a la médula renal, que es particularmente susceptible a la isquemia debido a su alta actividad metabólica. Esta isquemia empeora, evidentemente, a causa de la autorregulación microvascular disminuida en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial.

3-Reperusión y toxicidad de reactivos oxigenados liberados por la reperusión posterior y que contribuyen al daño renal. Como la reserva de antioxidantes se ve disminuida, sobre todo en personas mayores, y el nivel basal de estrés oxidativo se aumenta en casos de enfermedad renal previa o diabetes, estos pacientes son especialmente vulnerables.

4-Toxicidad debida a la inflamación. Igual que en otros tejidos, el daño en el parénquima renal puede empeorar con el contraste mediado por la activación de la cascada del complemento y la liberación de citoquinas inflamatorias.

5-Toxicidad debida a la obstrucción tubular. La precipitación intratubular de proteínas inducida por el contraste ha sido propuesta como efecto contribuyente al desarrollo de CIN. Sin embargo, el contraste ha fallado en precipitar in vitro con la proteína Tamm-Horsfall y no existe evidencia que soporte esta teoría en ensayos clínicos.

Por lo tanto, la osmolaridad, al igual que las características iónicas del contraste, están relacionadas con la nefrotoxicidad. También deberíamos destacar que la CIN es un diagnóstico de exclusión con resultados histopatológicos muy escasos y que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial otras etiologías, como son la embolia por colesterol, la hipotensión arterial peri-intervención y la nefritis intersticial debida a diferentes mecanismos.

Incidencia

La incidencia del FRA en los pacientes críticos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) oscila, según la población estudiada y la definición utilizada [5, 6], entre el 35 y 50%, siendo la sepsis y el shock séptico las causas principales del FRA en la UCI [7], (hasta un 50%). No obstante, existe una tendencia en aumento en su incidencia en relación con el aumento en la edad media de los pacientes ingresados, la mayor prevalencia de enfermedades crónicas predisponentes -como la enfermedad renal crónica (ERC) o la diabetes mellitus (DM)-, el uso de fármacos nefrotóxicos y la mayor agresividad en medidas diagnósticas y/o terapéuticas [8-10], asociándose en estos pacientes, de forma independiente, a un

aumento en la mortalidad, como se refleja en el estudio FRAMI, realizado por el grupo de trabajo "Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI", llevado a cabo en las UCI españolas durante el año 1999 [11].

Con los nuevos avances en tratamientos antibióticos y antitumorales, y en las técnicas diagnósticas y con el reto de cirugías cada vez menos invasivas, principalmente en el ámbito de la cardiología (como la creación e implante de distintos protocolos de actuación en el área de urgencias y emergencias como el "código infarto") y las mejoras tanto diagnósticas como de tratamiento en el campo de la neurocirugía (arteriografías), los profesionales sanitarios estamos detectando un aumento progresivo de las indicaciones de técnicas diagnósticas en los paciente críticos, muchas de ellas con la utilización de contrastes yodados intravenosos e intraarteriales.

A pesar del beneficio del uso de los referidos contrastes yodados en las técnicas de imagen, éstos se han asociado con el desarrollo del daño renal agudo (*Acute Kidney Injury*, AKI) conocido como nefropatía inducida por el contraste (*Contrast Induced Nephropathy*, CIN), siendo una complicación frecuente en los pacientes ingresados.

En la revisión bibliográfica realizada, se analizan los resultados obtenidos por diferentes estudios que asocian el uso de contraste y la aparición de fracaso renal. En ellos encontramos distintas cifras de incidencias que se corresponden con distintas definiciones de la CIN y con diferentes poblaciones analizadas, lo que complica poder realizar una correcta y real estimación de la CIN.

Ante esta situación, hemos realizado un repaso sintético de la evolución histórica del fracaso renal asociado al uso de contraste (nefropatía inducida por contraste). Aunque el daño renal asociado a

tóxicos, incluidos el contraste, data de años anteriores, esta investigación parte de estudios desde el año 2000, si bien también haremos alguna referencia a estudio de años previos en los que la incidencia del FRA inducido por el contraste se cifra en un porcentaje que oscila del 37 al 70% (atribuyendo esta gran diferencia de frecuencias a la disparidad en el concepto de FRA) [12, 13].

En el año 1997 se describe la CIN como la tercera causa del Fracaso Renal Agudo en pacientes hospitalizados, con un porcentaje de hasta el 12% [14, 15, 17] mientras que en los pacientes ingresados en la UCI su incidencia parece superior a la de la población general [1].

McCullough et al. [16] realizaron un estudio prospectivo en el que intentaron describir la incidencia, los factores de riesgo y la relación con la mortalidad de los pacientes que desarrollan FRA tras una intervención coronaria. Estos autores recogieron una muestra de 1.826 pacientes consecutivos que fueron sometidos a una intervención coronaria y registraron las cifras de aclaramiento de creatinina basal, FRA, fracaso renal agudo que precisa de diálisis posterior (FRAD), mortalidad intrahospitalaria y supervivencia a largo plazo.

Los citados expertos elaboraron un análisis de regresión logística con el objetivo de comprobar la probabilidad de desarrollar FRAD en un segundo episodio en 1.869 pacientes consecutivos. Definieron el FRA que no precisó de diálisis posterior como un aumento en las cifras de creatinina del 25% o más respecto a las cifras basales dentro de los cinco primeros días tras el procedimiento y calcularon el aclaramiento de creatinina, según la fórmula de Cockcroft-Gault [17].

Entre sus resultados se encontraron los siguientes: la incidencia de Fracaso Renal Agudo y Fracaso Renal Agudo que precisó diálisis fue de 144.6/1000 y de 7.7/1000 respectivamente. Ningún paciente con un aclaramiento de creatinina superior a 47 ml/min desarrolló FRAD. En el análisis multivariante descubrieron que el aclaramiento de creatinina, la DM y la dosis de contraste fueron predictores independientes de FRAD. La conclusión a la que llegaron con estos datos fue que la ocurrencia de FRAD tras intervencionismo coronario era poco frecuente, pero que se asociaba a mayor mortalidad intrahospitalaria y peor supervivencia a largo plazo.

En el año 2002, Rihal et al. [18] trataron de definir cuál es la incidencia e importancia pronóstica del FRA tras la intervención coronaria percutánea (ICP). Para ello, realizaron un estudio retrospectivo en el que definieron el FRA como un aumento en las cifras de creatinina superior o igual a 0.5 mg/dl a las 48 horas del procedimiento. Incluyeron en el estudio a 7.586 pacientes. La incidencia de FRA fue del 3,3%. Los pacientes que presentaron FRA fueron los de mayor edad, los que presentaban historia de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM) y con más frecuencia se presentaban con Infarto Agudo de Miocardio (IAM) o shock.

En el estudio, los investigadores, estratificaron el riesgo de desarrollar FRA en función de la cifra de creatinina basal y de la existencia de DM previa. En el análisis multivariante, las variables que de forma independiente se asociaron con FRA fueron las siguientes: edad, ICC, DM, situación de shock periprocedimiento, IAM de menos de 24 horas de evolución antes del IPC, enfermedad vascular periférica, pacientes en los que durante el IPC se actuó sobre la arteria coronaria derecha (ACD) o presentaron algún suceso durante el procedimiento (complicaciones cardíacas, vasculares o

sistémicas), volumen medio de contraste administrado y, por último, pacientes con cifras de creatinina antes del ICP superior a 2.0 mg/dl.

El mayor hallazgo de esta investigación fue que, aunque la incidencia del FRA tras una ICP fue baja, los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) previa tenían mayor riesgo de FRA y su desarrollo se asoció a mayor riesgo de muerte tanto hospitalaria como a largo plazo. Su gran limitación fue que se trató de un estudio retrospectivo, con datos disponibles en la base de datos y que la mayoría de las cifras de creatinina se recogieron a las 24 horas de la exploración, por lo que no se tiene en cuenta la elevación a las 48 ni a las 72 horas.

También del año 2002 es el estudio de Nash y colaboradores [19] titulado *Hospital-acquired renal insufficiency* (HARI). En éste se incluyeron de forma consecutiva 4.622 pacientes, tanto médicos como quirúrgicos ingresados en los hospitales. De éstos, se observó que un 7,2% desarrollaba algún tipo de lesión o daño renal. La hipoperfusión renal, el uso de medicamentos, cirugía y contraste fueron las causas más frecuentes de HARI, con una mortalidad del 19%.

Estos científicos definieron la insuficiencia renal como un aumento de los niveles de creatinina de más de 0.5 mg/dl para los pacientes que presentan niveles basales de la misma de 1.9 mg/dl o menos. Para los pacientes que presentan niveles basales entre 2.0-4.9 mg/dl, se define el daño renal como un aumento en 1 mg/dl y en el caso de cifras basales de más de 5 mg/dl con un aumento de 1.5 mg/dl.

El nivel más bajo en cifras de creatinina durante la hospitalización fue usado como valor basal y la insuficiencia renal fue definida a partir de este valor. En el caso de que la cifra basal fuera

mayor de 1.2 mg/dl, se consideraba que existía insuficiencia renal preexistente.

En el caso de la administración de contraste, se consideró la insuficiencia renal secundaria a su uso si aumentaron las cifras a las 24-48 horas tras el estudio.

El contraste fue responsable de nefropatía en un 11% de los pacientes (lo más frecuente tras angiografía y angioplastia coronaria y en segundo lugar tras la realización de un TC). Este porcentaje es similar al registrado (12%) en un estudio de 1979 [14]: un 2,8% de los que se realizan cateterismo cardiaco y un 1,7% de los que se realizan TC presentan un aumento en las cifras basales de creatinina.

De los pacientes que desarrollaron HARI, el 38,6% recuperaron de forma completa la función renal; un 22%, de forma parcial; un 2,8% precisaron de diálisis crónica; y la mortalidad fue del 19,4%, siendo ésta mayor en los pacientes que presentaron cifras de creatinina de más de 3 mg/dl.

En lo que respecta a la incidencia de HARI, en este estudio el porcentaje fue mayor respecto al estudio de 1979, probablemente, atribuida a la mayor gravedad de los pacientes, el uso de nuevos fármacos y de técnicas e indicaciones quirúrgicas.

De las conclusiones de este trabajo habría que destacar la insuficiencia renal aguda como causa del aumento del coste de la hospitalización con un aumento de la morbimortalidad asociada a la HARI.

En el año 2004, Mehran [20] y colaboradores ya describen el aumento del número de procedimientos que utilizan contraste iodados con un aumento en la incidencia de CIN [16, 21]. La existencia de muchos factores de riesgo que, de forma individual, se

han asociado a su desarrollo es conocida, pero se desconoce el efecto que puede tener la suma de dos o más de los factores en su desarrollo. Con este planteamiento, el objetivo de su estudio fue desarrollar una escala de riesgo fácil de aplicar para el clínico y que evaluara el riesgo individual de un paciente de desarrollar CIN tras una intervención coronaria percutánea (IPC).

Los autores incluyeron un total de 5.571 pacientes y definieron la CIN como un incremento mayor o igual al 25% o igual o superior a 0.5 mg/dl en las cifras de creatinina basales a las 48 horas del procedimiento (habiéndose medido la creatinina basal antes del procedimiento). Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los predictores independientes de CIN, basados en la *odds ratio*, identificando las siguientes variables: la hipotensión arterial (presión sistólica de menos de 80 mmHg) durante al menos una hora y que requiera soporte inotrópico o el uso de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) en las primeras 24 horas tras el procedimiento. La insuficiencia cardíaca crónica congestiva (ICC), la enfermedad crónica renal (ERC): creatinina basal de superior a 1.5 mg/dl o filtrado glomerular estimado eGRF de menos de 60 ml/min/1.73m² (modificación Levey de la fórmula MDRD [22]), la diabetes mellitus, la edad mayor de 75 años, anemia definida usando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS): hematocrito basal de menos de 39% en los varones y menos de 36% en las mujeres. Cifra de creatinina medida antes del procedimiento y a las 48 horas del mismo.

La CIN ocurrió en un 13,1% de los pacientes. Con las ocho variables identificadas, se creó una escala de riesgo (*score*) de CIN en la que se objetivó que, con el aumento de estos factores de riesgo, se producía un aumento del riesgo de desarrollar CIN. El propósito de la creación de esta escala de riesgo fue permitir una

rápida identificación de las variables a tener en cuenta antes de realizar un procedimiento y asignarle su riesgo con el objetivo de disminuir la aparición de complicaciones (CIN) que provocan un aumento de la estancia hospitalaria y una evolución desfavorable posterior [22,23].

Ya en el año 2005 se publica una revisión realizada por Goldenberg et al. [24] titulada *Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies*. En ella consideran al contraste como la tercera causa de insuficiencia renal adquirida en el hospital y tener una incidencia de CIN del 12%, asociándose, a su vez, a una mayor morbimortalidad. La CIN la definen como un daño de la función renal que ocurre en las primeras 48 horas tras la administración de contraste y que se manifiesta como un aumento absoluto en los niveles de creatinina de al menos 44 $\mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl) o un aumento relativo de al menos un 25% o más respecto de los valores basales.

Como los niveles de creatinina pueden llegar a tener un pico a los 3-5 días de la administración del contraste, esta definición deja escapar a un grupo de pacientes en los que la CIN se desarrolla más allá de las 48 horas. Pero, sin embargo, esta definición se presenta con niveles más sensibles que otras que precisan un mayor aumento en las cifras de creatinina para definir el CIN [12]. La incidencia de CIN recogida en estudios que incluyen a pacientes con enfermedad renal previa o con DM en los que previamente no se ha realizado profilaxis con hidratación está entre el 12 y el 26% [14]. Otros autores describen una incidencia menor (3.3%) en pacientes que no presentan estos factores de riesgo [16].

En su fisiopatología se incluyen tanto la isquemia como el efecto tóxico directo en las células renales tubulares. Estos aspectos se ponen de manifiesto en:

1. Cambios renales hemodinámicos, en los que, tras la inyección del contraste, se produce inicialmente una vasodilatación de la circulación renal, a la que seguiría una vasoconstricción más prolongada. La intensidad y duración de la vasoconstricción puede estar influenciada por las características subyacentes de la microcirculación renal. Hay algunos factores endoteliales como la endotelina que pueden favorecer la vasoconstricción de los vasos preglomerulares, pudiendo participar en la patogenia de la nefropatía por contraste [25].
2. Efecto tóxico directo sobre las células renales, que favorece fenómenos de vacuolización, apoptosis, necrosis e inhibición de la reabsorción tubular de proteínas
3. Efecto de la osmolaridad. Estudios experimentales han demostrado que el contraste hiperosmolar produce cambios hemodinámicos y un efecto tóxico directo sobre la células epiteliales. También otras sustancias (no soluciones de contraste) hiperosmolares, como el salino y el manitol, pueden producir vasoconstricción renal con un descenso en el flujo sanguíneo y del filtrado glomerular, aunque en menor medida que los contrastes. Estos efectos no específicos de la osmolaridad podrían basarse en una diuresis osmolar inducida con un activación del *feedback* tubuloglomerular o con un aumento de la presión tubular hidrostática que, a su vez, podría causar la compresión de la microcirculación intrarenal y un descenso del filtrado glomerular.

Todo ello conduce a una hipoxia medular renal y al desencadenamiento de una cascada oxidativa que provoca la pérdida de nefronas y tubular en última instancia.

En esta revisión, los factores de riesgo más importantes y específicos para el desarrollo de CIN fueron la existencia de enfermedad renal previa y el ser pacientes con DM, siendo el riesgo de CIN directamente proporcional a las cifras previas de creatinina basal describiéndose una incidencia del 5 al 30% en los pacientes diabéticos [26] También se describió que el tener ICC era un factor independiente asociado al desarrollo de CIN [16, 24].

Entre otros de los factores que se estudian, en esta revisión se encuentra los atribuidos al tipo de contraste incluyendo la cantidad de volumen administrado [14, 16, 27] habiéndose desarrollado una fórmula para ajustar el volumen máximo administrado al peso del paciente con el objetivo de minimizar este riesgo [12]:

$$5\text{ml} \times (\text{peso (Kg)}/\text{creatinina sérica (mg/dl)})/ 88.4$$

Los resultados del estudio de Barret y colaboradores que incluye 25 ensayos clínicos muestran que el riesgo de CIN es mayor con contraste hiperosmolar que con el hipoosmolar, y esta diferencia está principalmente limitada a pacientes con enfermedad renal preexistente [28]. Actualmente, se está estudiando si el contraste isoosmolar es menos nefrotóxico que el hipoosmolar en este subgrupo de pacientes [29].

También en 2006 se publica la revisión realizada por Solomon y colaboradores [26] sobre los distintos tipos de contraste en la que se revisan los estudios publicados sobre CIN disponibles en la base de datos del organismo regulador estadounidense (*Food and Drug Administration*, FDA), que refiere 22 estudios con 3.112 pacientes, en la que concluyen que el riesgo es mayor utilizando el contraste Iohexol en comparación con los que reciben Iopamidol sin encontrar diferencias entre el uso de Iohexol y otros de baja osmolaridad ni con otros isoosmolares.

Volviendo al artículo de Goldenberg y Matetzky [24], estos expertos hacen una excelente revisión de los distintos ensayos clínicos sobre medidas profilácticas para evitar el desarrollo de CIN: la hidratación y diuresis forzadas, el uso de vasodilatadores o el uso de N-acetilcisteína, concluyendo que el mayor uso de técnicas con contraste tanto con fines diagnósticos como terapéuticos hacen muy importante el desarrollo de medidas preventivas para evitar el desarrollo de CIN. Sin embargo, no existe a día de hoy ningún fármaco ni medida que haya demostrando una mejora en los resultados de su desarrollo salvo una hidratación adecuada. Sí existen distintas guías para el manejo de pacientes que se van a someter a una prueba con contraste y alguna escala de riesgo para cuantificar el riesgo de su desarrollo [19].

Del año 2006 es también la revisión de Mehran y Nikolsky [30], quienes tratan de estudiar los factores de riesgo conocidos asociados al desarrollo de CIN y los estudios de escalas de riesgo basadas en la información disponible hasta el momento y describiendo el contraste como la tercera causa de insuficiencia renal adquirida en los hospitales (tras la alteraciones de la perfusión renal y el uso de fármacos nefrotóxicos) siendo la angiografía coronaria y las intervenciones percutáneas coronarias las que más se asocian a su desarrollo [19].

Para definir la CIN desde el punto de vista de la fisiopatología, se incluyen tres componentes necesariamente:

- 1- El aumento absoluto o relativo en las cifras de creatinina comparado con los valores basales.
- 2- Una relación temporal entre su administración (contacto con el agente) y el aumento en las cifras de creatinina.

3- Ausencia de otra explicación que justifique el aumento en las cifras de creatinina.

Y la definición más comúnmente utilizada de CIN es el aumento absoluto igual o superior a 0.5 mg/dl o un aumento relativo mayor o igual al 25% en los valores de creatinina sérica a las 48-72 horas tras el procedimiento.

En este trabajo de investigación, la incidencia de CIN en la población en general es de un 0.6-2.3% [31, 32] siendo mayor en un determinado subgrupo de pacientes [14, 16, 22], por lo que identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar CIN se convierte en el objetivo que debe guiar nuestra actuación.

En este estudio se crea una tabla que recoge los distintos factores de riesgo subdivididos en dos grupos (modificables y no modificables) estudiando posteriormente su asociación con CIN [27], como se indica en la Tabla 1 a continuación.

Factores de riesgo no-modificables	Factores de riesgo modificables
Edad	Volumen de contraste
Diabetes Mellitus	Hipotensión arterial
Fracaso renal pre-existente	Anemia y pérdida de sangre
Insuficiencia cardiaca congestiva	Deshidratación
Shock cardiogénico	Niveles de albúmina sérica de <3.5 g/L
Transplante renal	IECA
	Diuréticos
	AINES
	Antibióticos neurotóxicos
	BCIA

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de CIN.

Las conclusiones de este trabajo son que la CIN es un desorden yatrógeno secundario a la administración de contraste y que existen factores de riesgo que tienen un efecto sinérgico para su desarrollo. Así, según este estudio, habría que realizar un detallado análisis de los riesgos-beneficios del uso de estas técnicas y saber que el volumen administrado es un predictor importante del desarrollo de CIN y que el riesgo individual de cada paciente se puede predecir con simples escalas de riesgo basadas en información real y disponibles.

Son también del año 2006 los dos artículos publicados por McCullough, Adam y colaboradores en un suplemento especial [33, 37] del panel de expertos de la nefropatía inducida por el contraste en los que abarcan de forma exhaustiva (desde 1996 hasta el año 2002) tanto la epidemiología e implicación pronóstica de la CIN como la predicción de riesgo de ésta.

Muy interesantes son las figuras (reproducidas a continuación) en las que se recogen, en primer lugar, la frecuencia de CIN según la definición utilizada en pacientes (n=1.826) sometidos a ICP y, en un segundo gráfico, el número de estudios recogidos en la literatura que usan los distintos tipos de definiciones de CIN. Debemos reseñar igualmente una figura en la que se pone de manifiesto la mortalidad asociada a la CIN, siendo mayor la mortalidad intrahospitalaria y en el primer año tras el desarrollo de la nefropatía.

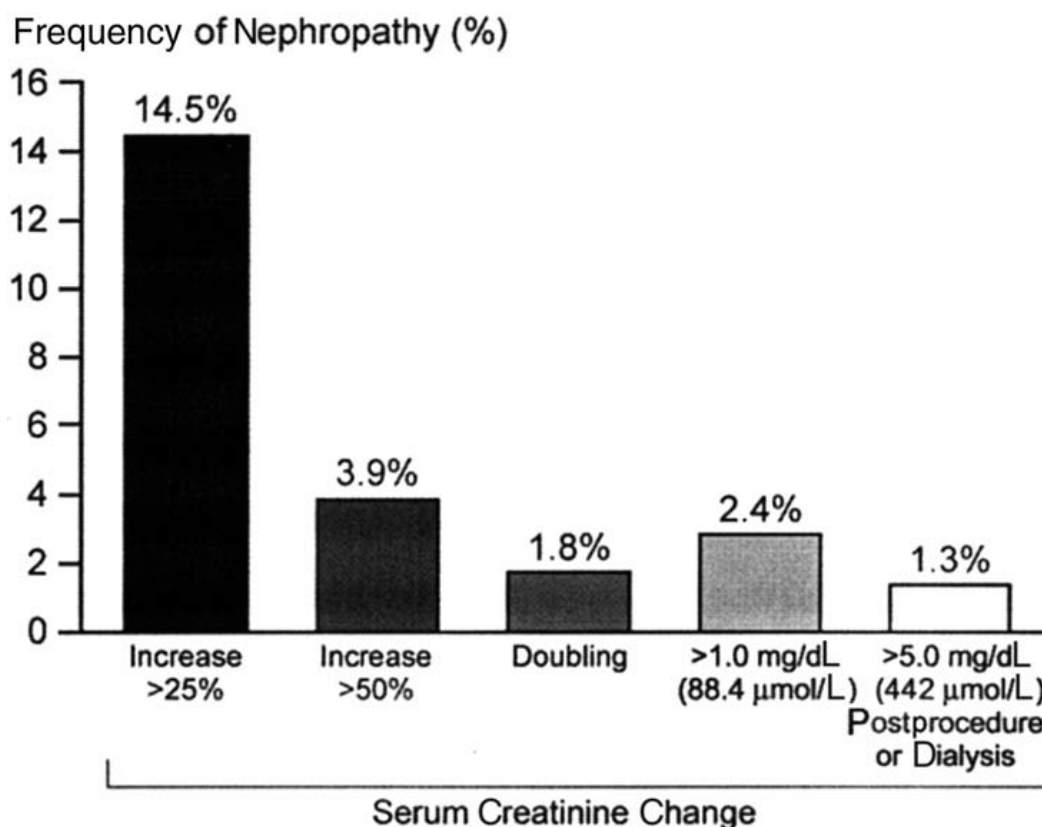


Figura 1. La frecuencia de CIN depende de la definición utilizada. N=1.826 pacientes sometidos a ICP [33].

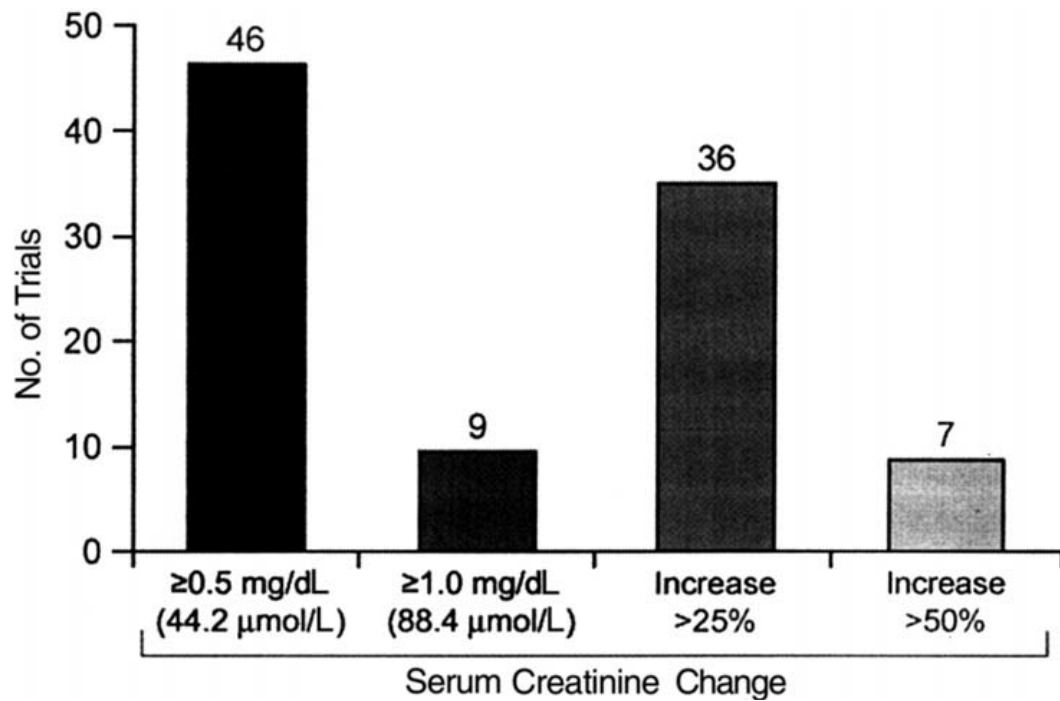


Figura 2. Número de estudios recogidos en la literatura usando distintas definiciones. Algunos estudios utilizan más de una [33].

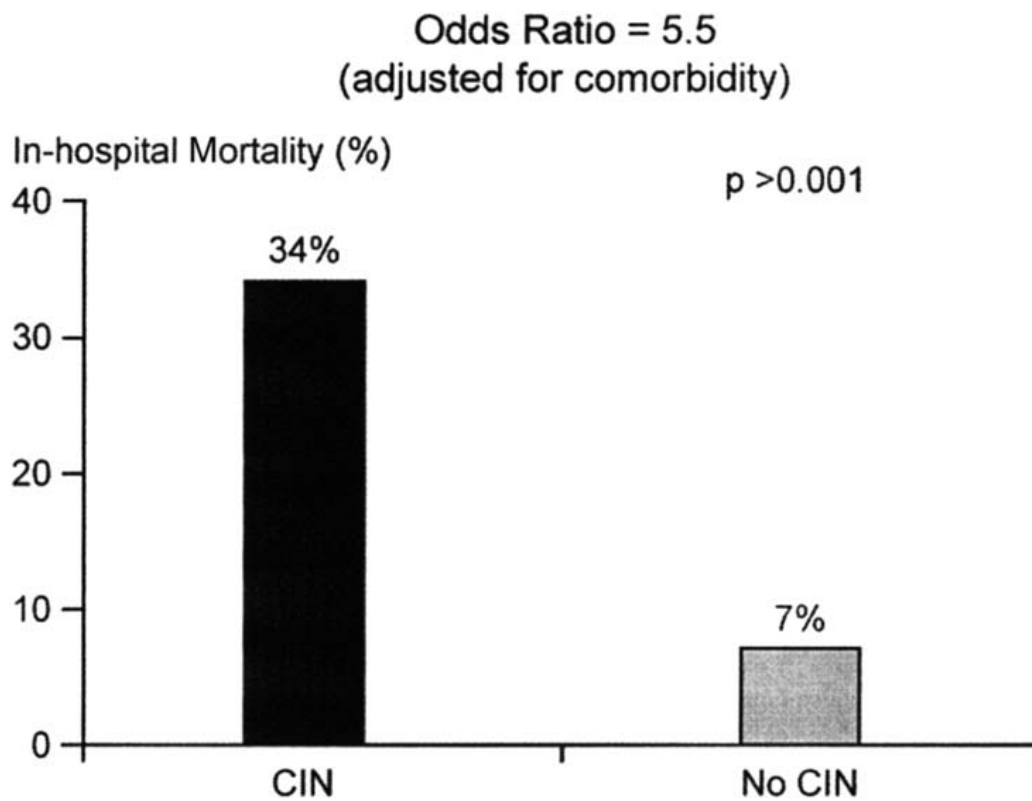


Figura 3. La mortalidad hospitalaria es mayor en pacientes con CIN [33].

Entre los hallazgos de este trabajo, encontramos que el riesgo de CIN es mayor en pacientes diabéticos y con enfermedad renal previa (cuando la fracción de filtración FG se encuentra por debajo de 60 ml/min/1,73m²) siendo el riesgo de requerir diálisis de un 3,1% de los pacientes [35] y un 3% de los previamente sometidos a angioplastia [36] teniendo estos pacientes mayor mortalidad hospitalaria y a los dos años. El efecto de los factores de riesgo es aditivo, provocando que la presencia de varios factores de riesgo en el mismo paciente suponga un mayor riesgo de CIN y una mayor probabilidad de requerir diálisis.

Con estos resultados los investigadores elaboraron varias declaraciones de consenso, entre las que destacamos:

-Declaración nº1: La CIN es una complicación común y potencialmente seria seguida de la administración de contraste en los pacientes en riesgo de daño renal agudo.

-Declaración nº2: El riesgo de CIN es elevado y clínicamente importante en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente cuando está presente la diabetes mellitus, definida como una estimación de la filtración glomerular de menos de 60 ml/min/1.73m².

-Declaración nº5: La presencia de múltiples factores de riesgo de CIN en un mismo paciente o una situación clínica de alto riesgo puede aumentar el riesgo de desarrollar CIN (aproximadamente 50%) y FRA (aproximadamente 15%) que requieran diálisis tras la exposición a contraste.

El panel de trabajo de consenso de CIN prefiere usar el término *marcador de riesgo* al de *factor de riesgo* porque la mayoría de estos indicadores son características de los pacientes no modificables y no son necesariamente causantes directos del fracaso renal.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

La identificación de marcadores de riesgo mayores para CIN y la cuantificación del efecto de estas características basales y periprocedimiento en la probabilidad de CIN ha permitido el desarrollo de modelos de riesgo.

En la siguiente Tabla 2, McCullough y sus colaboradores [34] recogen una comparación de los distintos modelos de riesgo publicados.

Comparison of published risk models

	Study				
	McCullough et al ^{16, 79}	Bartholomew et al ¹⁷	Mehran et al ¹²	Freeman et al ¹⁹	Marenzi et al ³⁹
Population	PCI*/†	PCI	PCI	PCI†	Primary PCI for AMI
N	1,826/1,869	20,479	8,357	16,592	208
Age (yr)			>75		≥75
Proteinuria					
Abnormal SCr			>1.5 mg/dL or	>2 mg/dL	
CrCl/eGFR	✓	<60 mL/min	<60 mL/min/ 1.73 m ²		
IABP use		✓	✓		✓
Emergency		✓			
Diabetes	✓	✓	✓	✓	
CHF		✓	NYHA class III-IV	✓	
Hypertension		✓			
Hypotension			✓	Shock	
PVD		✓		✓	
Contrast volume (mL)	✓	>260	✓	✓	≥300
Anemia			✓		
Anterior AMI					✓
Time to reperfusion ≥6 hr					✓

AMI = acute myocardial infarction; CHF = congestive heart failure; CrCl = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IABP = intra-aortic balloon pump; NYHA = New York Heart Association; PCI = percutaneous coronary intervention; PVD = peripheral vascular disease; SCr = serum creatinine.

* Assumes contrast volume of 250 mL and mean age of 65 yr.

† Risk for nephropathy requiring dialysis.

Tabla 2. Comparación de los distintos modelos de riesgo publicados en la literatura [34].

Existe una necesidad clínica de predecir la probabilidad de desarrollar CIN por lo menos cualitativamente con la intención de tomar decisiones sobre el manejo de pacientes y medidas de prevención.

El propósito de un modelo de riesgo es la creación de un instrumento matemático que informe de unas probabilidades a la hora de tomar decisiones clínicas. Cada modelo debe sufrir una

validación interna y externa. Este proceso de validación examina la habilidad del modelo para predecir el riesgo con exactitud, el rango de predicción (tanto si son clínicamente útiles o no) y la habilidad para discriminar entre diferentes niveles de riesgo.

Todos los modelos publicados recientemente se han desarrollado a través de amplias bases de datos de pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (*percutaneous coronary interventionism*, PCI) que han sido validados retrospectivamente, pero ninguno ha sido validado en un estudio prospectivo. Es igualmente importante reseñar que no hay modelos de riesgo que hayan sido desarrollados o validados en pacientes que reciben contraste intravenoso. Sin embargo, según evidenció el panel de expertos anteriormente expuesto, el mismo efecto aditivo de los factores de riesgo puede ser extrapolado a pacientes que se realizan TC con contraste.

El consenso del panel de expertos mostró que la más apropiada aproximación para la predicción de riesgo es una escala simple que focalice la disfunción renal, diabetes y los marcadores de riesgo más importantes.

El panel está de acuerdo en estratificar de acuerdo a la función renal con niveles de creatinina sérica superior o igual a 1.3 mg/dl en hombres y 1.0 mg/dl en mujeres siendo indicativo de aumento de riesgo para CIN.

A la vez que sale publicada la revisión realizada por este grupo de expertos, se publicó en el año 2006 una revisión crítica de la literatura realizada por Rao y Newhouse [37], cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de nefropatía tras la administración de contraste intravenoso revisando lo publicado en la literatura (base de datos

Medline incluyendo desde 1966 hasta 2004), incluyendo estudios originales e identificando la existencia de grupo control.

A pesar del gran número de pacientes que reciben contraste, la ausencia de un grupo control y la incapacidad para extrapolar los datos de los pacientes que se realizan angiografía coronaria a los pacientes que reciben contraste intravenoso pueden hacer que se sobreestime el riesgo de desarrollar CIN asociado al contraste intravenoso. Estos autores encontraron que el efecto que se asocia al aumento de creatinina no tiene por qué ser atribuido al contraste, ya que existen múltiples factores asociados a estos enfermos (condiciones concurrentes) que pueden afectar a la función renal. En la revisión, sólo un 1,3% (cuarenta artículos de un total de 3.081 publicaciones) incluía a pacientes que reciben contraste intravenoso y la incidencia de nefropatía en este grupo de pacientes no difería de la incidencia del grupo control, por lo que concluyeron que hacen falta estudios experimentales controlados con la administración de contraste intravenoso para demostrar el daño renal asociado. Asimismo, llegaron a la conclusión de que no existen datos suficientes para recomendar un cambio en la práctica clínica.

Ya en nuestro país, en el año 2007, Bouzas y Velázquez publicaron un artículo [38] en el que, sobre una muestra de 602 pacientes, analizaron la incidencia, factores predictores y pronóstico de la insuficiencia renal aguda tras la realización de un cateterismo cardiaco urgente. Se definió el FRA como un aumento en las cifras de creatinina mayor o igual a 0.5 mg/dl en las 72 horas que siguen al procedimiento. En este trabajo desarrollaron CIN un 12% de los pacientes y resultaron como predictores independientes para su desarrollo la situación de shock cardiogénico a su ingreso, la DM, el tiempo al inicio de la reperfusión de más de seis horas, la localización anterior del infarto y la cifra de creatinina basal de mayor o igual a

1.5 mg/dl y urea sérica mayor o igual a 50 mg/dl. Se construyó una clasificación de riesgo utilizando estas variables dando un valor de tres al hecho de presentar shock cardiogénico y una puntuación de riesgo de dos, al resto; los pacientes de la cohorte de validación fueron clasificados en cinco categorías de riesgo según la relación de puntos.

En el análisis de regresión de Cox, el FRA resultó ser un significativo predictor de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores, por lo que, tras el estudio, llegaron a la conclusión de que la incidencia de FRA tras un cateterismo era elevada, que existían variables (mencionadas arriba) que eran predictoras de este FRA y que los pacientes que desarrollan fracaso renal asociado al contraste presentaban mayor tasa de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores.

Siguiendo con el análisis del desarrollo histórico de este tema, situamos otro momento relevante en el año 2008, cuando ve la luz un interesante artículo firmado por Brown y colaboradores [39] sobre cómo la disfunción renal severa (*Severe Renal Dysfunction*, SRD) tras el Intervencionismo Coronario Percutáneo (IPC) se puede predecir. Se describió el riesgo de desarrollar CIN definida como un aumento de mayor o igual al 25% o un aumento absoluto del valor de creatinina mayor o igual a 0.5 mg/dl sobre la cifra de creatinina basal tras ICP [31, 40, 41]. Sin embargo, pocos trabajos han sido capaces de predecir antes de la ICP qué pacientes tienen un riesgo específico para desarrollar una disfunción renal importante definida ésta como una necesidad de diálisis, un aumento absoluto en la cifra de creatinina de más de 2 mg/dl, o un aumento igual o mayor al 50% de las cifras de creatinina.

Los citados autores parten de la hipótesis de que existen características previas al procedimiento de los pacientes que pueden

usarse para predecir este riesgo tras el ICP de desarrollar disfunción renal severa [28, 42]. Para esto, llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que incluyeron a 11.114 pacientes que fueron sometidos a PCI y realizaron un análisis multivariante de regresión logística. Entre sus resultados, encontramos que la disfunción renal severa ocurre en un 0,74% de los pacientes con una mortalidad del 19,3% frente al 0,9% de los pacientes que no desarrollan fallo renal. El modelo discrimina bien entre los pacientes que desarrollan o no SRD tras PCI. La creatinina previa al procedimiento, la ICC y la DM contribuyen en un 76% de la capacidad predictiva del modelo mientras que, en el 24%, contribuyen otros factores, como la edad de más de 80 años, la indicación urgente o emergente de la prueba, la necesidad de BCIA o el género femenino.

Entre sus conclusiones, cabe destacar que la ocurrencia de SRD tras PCI es infrecuente y ésta se asocia a mayor mortalidad intrahospitalaria. El desarrollar un modelo predictivo que ayude a identificar qué pacientes tienen mayor riesgo puede ayudar a disminuir estas intervenciones y así disminuir el riesgo.

Siguiendo este repaso en el tiempo nos encontramos en el año 2008 con un artículo de McCullough [43] en el que se vuelve a insistir en el contraste como causa yatrógena de insuficiencia renal adquirida en el hospital [19, 44] en el aumento en la morbi-mortalidad y costes asociados a su desarrollo y, en el compromiso previo de la función renal como factor de riesgo más importante para su desarrollo [45, 46].

Este artículo está basado en los datos publicados por el panel de expertos de 2006 (*Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel*) un grupo internacional, multidisciplinar (compuesto por dos cardiólogos, dos radiólogos y dos nefrólogos) creado para revisar y discutir toda la evidencia disponible en ese

momento sobre AKI, CIN y para el desarrollo de una serie de estamentos de consenso. 865 estudios potencialmente relevantes fueron identificados y revisados. En base a este examen, se alcanzaron 10 estamentos de consenso [41], de los que previamente ya hemos comentado los números 1, 2 y 5.

Respecto a la incidencia de CIN, la definición más frecuentemente utilizada es un aumento en la cifra de creatinina de superior o igual a 0.5 mg/dl o un aumento del 25% sobre la basal en las 48 horas que siguen al procedimiento, mientras que el grupo de trabajo del Daño Renal Agudo (*Acute Kidney Injury*) lo define como un aumento en la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl con oliguria. La incidencia ha disminuido respecto a estudios de la década previa donde se cifraba [47] un 15% al 7% atribuyendo este descenso a un aumento en el conocimiento y mejor prevención del riesgo con medidas profilácticas y mejoras del tipo de contraste. Sin embargo, muchos casos de CIN siguen ocurriendo por el aumento en el número de procedimientos que requieren contraste siendo, según se recoge en el estudio de Nash et al., [19] la tercera causa de insuficiencia renal adquirida en el hospital y responsables de un 11% de los casos. También se ha sido reconocido que el riesgo de muerte es mayor en estos pacientes [14, 18, 21].

Entre sus conclusiones, recogen que la creación de los distintos estamentos de consenso pueden ayudar al manejo de los pacientes que van a recibir contraste yodado en las salas de hemodinámica (cardiología intervencionista). Se hacen necesarios, pues, más estudios multicéntricos sobre medidas profilácticas y evolución posterior del daño renal.

Consecuentemente, en el futuro habrá que valorar la realización de pruebas con agentes que no sean tóxicos, sobre todo para los

pacientes más vulnerables que van a ser sometidos a procedimientos cardiológicos.

En el año 2011, Hoste y colaboradores [48] realizaron un estudio retrospectivo en un solo hospital para estudiar la epidemiología de la CIN y para analizar la supervivencia a corto y largo plazo de los pacientes que desarrollaban CIN en las UCI. Estos investigadores refieren usar el término de fracaso renal “asociado” en vez de “inducido” al contraste porque en los pacientes ingresados en la UCI el desarrollo de fracaso renal es más probablemente de origen multifactorial, ya que, además del uso de contraste, en estos enfermos concurren una serie de circunstancias (sepsis, fármacos, antibióticos, hipotensión...) que juegan un papel muy importante en su desarrollo.

El trabajo incluyó a 787 pacientes sometidos a una prueba radiológica que precisó de contraste intravenoso. Un 16.3% desarrolló CIN y, en éstos, la necesidad de técnica de depuración extrarrenal (*renal replacement therapy*, RRT) fue del 16.4% respecto del 4.6%.

Los autores de este documento definen CIN como un aumento igual o mayor al 25% o un aumento absoluto del valor de creatinina superior o igual a 0.5 mg/dl sobre la cifra de creatinina basal a las 48-72 horas del procedimiento [46]. Recientemente, el grupo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) realizó una modificación de la definición de daño renal agudo (AKI) previamente desarrollada por la *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) y el grupo de trabajo AKIN [49, 50]. Este equipo define el AKI como un aumento de creatinina mayor o igual a 0.3 mg/dl sobre la cifra de creatinina basal a las 48 horas del procedimiento o mayor o igual al 50% comparado con la cifra basal en un periodo de siete días o un episodio de oliguria de más de seis horas.

Las cifras de creatinina sérica, la hipotensión arterial y la administración de fármacos vasoactivos y diuréticos se asociaron con el desarrollo de CIN en el análisis multivariante. Tras hacer un análisis y corregir por distintas covariables, encontraron que la cohorte de pacientes que desarrollan CIN se asociaban a mayor mortalidad a los 28 días, con una *odds ratio* (OR) de 2.742 y un intervalo de confianza al 95% (*confidence interval*, CI) de 1.374-5.471.

Con estos datos, ellos concluyen que el uso de contraste se asocia con peor supervivencia a corto y largo plazo, mayor necesidad de técnicas de reemplazo renal (*Renal Replacement Therapy*, RRT), peor función renal al alta, una mayor estancia en la UCI, en el hospital y mayor mortalidad.

También resaltan que con la clasificación de la insuficiencia renal RIFLE modificada por la KDIGO se aumenta la sensibilidad, lo que se traduce en una mayor incidencia de CIN, pero que los objetivos principales, que son la mortalidad a corto y largo plazo, son similares. Por esta razón, otra de sus conclusiones es que esta definición permite un diagnóstico precoz y, a su vez, la posibilidad de iniciar de forma más precoz medidas para prevenirla.

En este año, 2011, un grupo de investigadores españoles realizó una revisión [51] sobre aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos en la que, entre otros objetivos, plantean unanimidad en los criterios de definición tanto de CIN como del paciente de alto riesgo, proponiendo como definición de manera universal de la CIN una elevación de creatinina mayor de 0.5 mg/dl en las primeras 48-72 horas [52] del procedimiento, ya que esta definición predice mayor tasa de episodios cardiovasculares mayores a los seis meses de seguimiento y de este modo se permitiría una comparativa adecuada de resultados de ensayos clínicos y metaanálisis.

En 2012, Perrin et al. efectuaron un estudio [53] en el que recogen, entre otros datos, que la incidencia de CIN en pacientes sometidos a intervencionismo coronario oscila entre el 0 y el 24% en función de la prevalencia de factores de riesgo y la definición utilizada, constatando también una mayor incidencia de CIN tras los procedimientos realizados de urgencia.

En ausencia de una definición universal aceptada, estos autores definen la CIN como un aumento relativo mayor o igual al 25% o un aumento absoluto del valor de creatinina superior o igual a 0.5 mg/dl sobre la cifra de creatinina basal a las 48-72 horas del procedimiento, con un pico a los tres-cinco días del procedimiento y alcanzándose unos niveles basales en una a tres semanas tras la exposición [28].

En este trabajo, los investigadores insisten en la necesidad de una detección precoz y en el empleo de los nuevos marcadores para su diagnóstico tanto urinarios, la NGAL [54] como el marcador plasmático la cistatina C. Una vez desarrollado el daño renal, no existe un tratamiento específico, de ahí la importancia de su prevención.

No es hasta el año 2013 cuando sale publicado un estudio en el que se hace mención específica a la CIN en los pacientes ingresados en la UCI en comparación con los pacientes ingresados y que no reciben contraste [55]. En el estudio se incluyó a 380 pacientes, de los que 307 recibieron contraste. De éstos, un 7.5% presentaron CIN, usando la definición de CIN de más de 0.5 mg/dl en las primeras 48 horas tras la administración del contraste, y un 16%, si se utiliza la definición más sensible (mayor del 25%) y ampliada hasta las 72 horas de la administración. La mortalidad hospitalaria fue igual en ambos grupos.

La escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) al ingreso y el número de agentes nefrotóxicos fueron factores de riesgo independientes para el daño renal agudo. De sus conclusiones destacan, en primer lugar, que el efecto tóxico del contraste iónico (*monomeric nonionic*) de baja osmolaridad en pacientes de UCI con múltiples agresiones renales por otros factores parece mínimo y, en segundo, que la severidad de la enfermedad y la carga de nefrotoxicidad renal fueron factores de riesgo para el fracaso renal agudo independientemente de la administración de contraste intravenoso.

También del año 2013 es una revisión sistemática y metanálisis sobre la frecuencia de AKI tras el uso de contraste [56].

El objetivo de sus autores fue analizar el verdadero riesgo e incidencia de nefrotoxicidad tras el uso de contraste comparándola con pacientes de un grupo control sometidos a pruebas sin contraste. Basándose en que el uso de contraste intravenoso en el caso de tomografía computerizada (TC) aumenta la precisión de las imágenes mejorando, a su vez, la precisión diagnóstica. Este beneficio, sin embargo, se ha asociado a un aumento del desarrollo de AKI conocido como CIN, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal previa [14, 27, 32, 40].

En un esfuerzo por disminuir la incidencia de CIN, diversas sociedades profesionales (*American College of Radiology*, *Canadian Association of Radiologists*, y la *European Society of Urogenital Radiology*) publicaron unas guías para, en función de las cifras previas de creatinina basal, recomendar o no el uso de contraste. Esta práctica normalmente resultaba en aplazar la prueba o realizarla sin contraste a expensas de un descenso en la precisión del estudio y secundariamente, del diagnóstico.

Aunque la existencia de esta CIN se “soportaba” sobre estudios realizados en modelos animales y en innumerable bibliografía médica parece existir cierta controversia por distintos motivos [57-60]:

- El modelo de insulto múltiple animal tiene poca aplicabilidad en la enfermedad renal en humanos al asociarse más factores nefrotóxicos no sólo el uso de contraste.
- La mayoría de los artículos recogidos en la literatura sobre CIN se basan en estudios invasivos cardiológicos en los que la administración del contraste es intraarterial por lo que la verdadera incidencia de CIN tras administración intravenosa no está bien establecida ni conocida [61] .
- En los estudios en los que la administración de contraste es intraarterial no existe grupo control ya que no es técnicamente posible crear este grupo control.

La creación de grupos control sería necesaria para definir el potencial nefrotóxico del contraste intravenoso.

Por otra parte, el grupo PRISMA [62] (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) realizó una búsqueda y revisión de artículos de MEDLINE, EMBASE, *Scopus* y *Cochrane Library*. En una primera revisión incluyeron 1.489 estudios, con un total de 25.950 pacientes. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se excluyeron al no existir grupo control sin administración de contraste. Finalmente, se quedaron con trece estudios. Se definió AKI como un aumento mayor o igual al 25-50% o igual o superior a 0.3-0.5 mg/dl de las cifras de creatinina basal.

La incidencia de AKI global fue de 6.4% (2.1-19%) en el grupo con contraste frente al 6.5% (1.3-19.8%). De muerte y diálisis 2.4 y

0.3%, respectivamente, en grupo contraste y de 6.7 y 1.2% en no-contraste.

La incidencia de AKI en pacientes con administración de contraste intravenoso: RR=0.79, CI: 0.62-1.02, riesgo de muerte R=0.95, CI 0.55-1.67, y necesidad de diálisis RR=0.88, CI: 0.23-3.43. Todos con una $p>0.05$. Es decir, riesgo AKI similar en los dos grupos. Estos hallazgos fueron los mismos independientemente del tipo de contraste, criterios diagnósticos de AKI, pacientes DM o con insuficiencia renal.

La importancia de este trabajo radica en ser la primera revisión sistemática y metanálisis que compara el riesgo de daño renal agudo en pacientes que reciben contraste intravenoso frente a los que no lo reciben o no se someten a prueba diagnóstica. En el año 2006 sólo se identificaron dos estudios [33, 37] en los que se vio que no existían diferencias de AKI entre ambos grupos pero, al ser estudios tan pequeños, no se pudieron analizar subgrupos. Además, fueron muy heterogéneos a la hora de definir AKI. Esta revisión es más amplia en número de pacientes y más representativa en cuanto al número de hospitales, lo que permite una mayor precisión.

Estos resultados se corroboran con los de Rao [37] y proporcionan una evidencia adicional de que en los distintos subgrupos estudiados no existen diferencias en la incidencia CIN.

Entre las limitaciones que los autores ponen a su estudio destacan:

- La potencial heterogeneidad por las diferentes poblaciones, guías de procedimientos de las distintas instituciones y definición de CIN. Esto se intenta corregir con análisis de distintos subgrupos.
- Muchos de los análisis de subgrupos incluyen pocos estudios.

- Se desconoce si los pacientes del grupo control han recibido previamente contraste para alguna prueba durante el tiempo en estudio, lo que puede confundir los resultados.
- En el estudio no se recogen datos pre- o post-procedimiento sobre estado de hidratación de los pacientes, siendo éste el mayor factor asociado al desarrollo de AKI.

Por lo tanto, con estos datos y las limitaciones de su estudio, los autores concluyen que el desarrollo de CIN tras contraste intravenoso es real y que la incidencia de AKI, mortalidad y diálisis fue similar en ambos grupos.

En la línea de esta última revisión también se encuentra el artículo de McDonald et al. [63], cuyo objetivo fue determinar el riesgo de diálisis o mortalidad a corto plazo tras exposición a contraste intravenoso.

Aunque la CIN descrita normalmente se considera un fenómeno limitado, es importante saber que puede producir una nefrotoxicidad irreversible [64, 65]. El resultado de estudios no controlados sobre la administración de contraste sugiere que los pacientes que desarrollan CIN tienen mayor riesgo de diálisis y de muerte que los pacientes que no desarrollan CIN [15, 16]. Esto ocurre sobre todo en pacientes que tiene daño renal previo, como FRA o IR crónica o DM. También la ICC se ha descrito como causa de CIN por el descenso de la perfusión renal por la arteriosclerosis, HTA crónica o bajo gasto cardíaco [7, 10].

Ante estos hallazgos, la sociedad *American College of Radiology* recomendó la restricción del uso de contraste en estos pacientes de riesgo.

Sin embargo, para este grupo de investigadores, el riesgo de nefrotoxicidad asociado al contraste intravenoso ha sido en cierta manera exagerado por varias razones:

- 1- El riesgo asociado al contraste intravenoso ha sido extrapolado a estudios con administración intraarterial del mismo [15, 16]. En estos estudios, por sus características inherentes, no existe grupo control sin administración de contraste, por lo que los resultados de mayor CIN no pueden atribuirse sólo al uso de contraste de forma independiente.
- 2- Una reciente revisión sistemática sobre la administración de contraste intravenoso y desarrollo de CIN demuestra que es extremadamente rara su asociación, siendo especialmente importante la asociación entre necesidad de diálisis y mortalidad que no ha sido claramente demostrada en el caso de administración intravenoso [52, 65-67].
- 3- A pesar de que estudios retrospectivos han demostrado una incidencia de CIN que llega hasta el 30% [68], investigadores en estudios más recientes sobre la CIN tras administración de contraste intravenoso han demostrado que la administración de contraste es causa independiente de AKI y ocurre en frecuencia similar en pacientes que presentan AKI dependiente del contraste [52].

Para el estudio, incluyeron a pacientes expuestos a contraste y a un grupo control no expuesto, sometidos a TC de abdomen, pelvis y tórax. Se identificaron como subgrupo de pacientes de mayor riesgo de nefrotoxicidad los DM, ICC e IR crónica. AKI se define como

aumento de creatinina de mayor o igual a 0.5 mg/dl en las 24-72 horas tras el procedimiento. Se estudia también la necesidad de diálisis y mortalidad a los 30 días. Los resultados fueron validados de forma interna con análisis de *bootstrap*.

Los resultados que describieron fueron los siguientes: efecto de la exposición del contraste en la incidencia de AKI, efecto de la exposición a los 30 días en la diálisis emergente y efecto a los 30 días en la mortalidad. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Aunque los pacientes que desarrollaron AKI tenían mayor proporción de diálisis y mortalidad, la exposición a contraste no fue un factor de riesgo independiente ni para la necesidad de diálisis ni para la mortalidad incluso en pacientes con insuficiencia renal previa. Con estos datos, concluyeron que la administración de contraste intravenoso no se asocia con un aumento del riesgo de AKI, diálisis o mortalidad incluso en pacientes con comorbilidades presentes.

El resultado de este estudio retrospectivo en un solo centro falla al demostrar un exceso de riesgo o mortalidad a corto plazo o exceso de incidencia de necesidad de diálisis emergente en pacientes que fueron expuestos a contraste intravenoso en comparación con el grupo que no recibió contraste.

Estos resultados también se observaron incluso en pacientes con compromiso de la función renal y comorbilidades asociadas con un supuesto mayor riesgo de CIN, siendo estos hallazgos validados usando un análisis de sensibilidad. Estos resultados, por tanto, cambian la larga asunción de que el contraste intravenoso se asocia con un exceso de morbi-mortalidad y de la supuesta asociación casual entre exposición a contraste y nefrotoxicidad. Aunque la mayor proporción de diálisis y muerte fue observada en individuos que desarrollaron AKI tras contraste, sus hallazgos sugieren que

estos datos no están relacionados con el uso de contraste yodado intravenoso.

Aunque los investigadores de los primeros estudios valoraron el efecto de la exposición al contraste en la muerte y necesidad de diálisis, no utilizaron grupo control de pacientes en los cuales no se administró contraste [53, 60, 61]. Los pocos estudios controlados demostraron similar riesgo de diálisis y muerte entre exposición a contraste y grupo control. Sin embargo estos estudios fueron pequeños y no tenían control de sesgo de selección [52, 62, 63]. Este estudio corrobora los hallazgos de estos trabajos ofreciendo distintas ventajas y avances:

- Una larga serie de pacientes que nos permite detectar infrecuentes resultados-consecuencias, como la necesidad de diálisis que en series-estudio más pequeños pueden pasar desapercibidos (perderse) o no detectarse. Además, el tamaño de nuestro estudio permite examinar de forma independiente los pacientes con mayor riesgo de nefropatía y, de forma secundaria, sus efectos adversos.
- El uso del método de análisis propensivo (*propensity score*) permite comparar pacientes demográficamente y clínicamente similares en ambos grupos y minimizar la predisposición en la selección permitiéndonos discernir la verdadera incidencias de efecto adverso atribuido al uso de contraste intravenoso yodado.
- El estudio utiliza un test estadístico adicional para valorar el efecto del AKI en la incidencia de diálisis y muerte independientemente del uso el contraste intravenoso. Estos hallazgos añaden claridad a la incomprendida relación entre la

exposición al contraste, el desarrollo de AKI y la incidencia de efectos adversos.

No se encuentra un aumento importante en la incidencia de AKI tras exposición a contraste incluso en pacientes con comorbilidades ampliamente asociadas al riesgo de nefrotoxicidad [52]. Pacientes con fracaso renal agudo e insuficiencia cardiaca congestiva demostraron un aumento no significativo de incidencia de AKI dependiente e independiente del uso contraste.

En conclusión, sus hallazgos sugieren que la administración de contraste intravenoso no se asocia con un exceso de riesgo de AKI, diálisis o muerte incluso en pacientes con compromiso de la función renal o comorbilidades descritas como predisponentes para nefrotoxicidad.

A la inversa, AKI, sin tener en cuenta administración de contraste, es un fuerte predictor de efectos adversos y confusores en la relación casual entre la administración de contraste, AKI y estos efectos adversos. Aunque hacen falta otros estudios con mayor número de pacientes multicéntricos y controlados, sus resultados sugieren que el uso de contraste intravenoso isoosmolar y de baja osmolaridad es sustancialmente más seguro de lo que había sido extrapolado previamente a partir de estudios previos no controlados.

De los últimos artículos publicados sobre la CIN, requiere especial atención el elaborado por Tziakas y colaboradores [69], en el que los autores tratan de validar una nueva escala de riesgo para predecir la CIN tras una intervención coronaria percutánea.

La nefropatía inducida por el contraste ha sido ampliamente descrita como complicación del intervencionismo coronario percutáneo asociándose su desarrollo a consecuencias tanto a corto como a largo plazo con una mayor mortalidad durante su estancia en

el hospital [16, 31, 38, 39]. Como no existe una terapia efectiva cuando se desarrolla el daño renal, una precoz identificación de pacientes de riesgo puede mejorar sustancialmente el impacto en la supervivencia de pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, en la duración de la hospitalización y una implementación de medidas profilácticas [40].

Con esta idea central, distintas escalas de riesgo han sido desarrolladas para intentar predecir la ocurrencia de CIN [19, 36, 37]. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica es limitada porque ni se tienen en consideración los efectos recientemente propuestos de intervenciones profilácticas para prevenir el daño renal ni porque son generalizables.

Así, estos investigadores proponen una simple escala de riesgo para prevenir la CIN tras PCI teniendo en cuenta comorbilidades, medidas profilácticas y tratamiento preintervención [70]. En el presente estudio, los autores validan la representación diagnóstica del modelo de escala predictiva en una larga cohorte internacional de pacientes sometidos a PCI (siguiendo las indicaciones de la misma según las guías recientes). La decisión de utilizar profilaxis renal y el tipo se dejó en mano de los médicos responsables de los pacientes. La metformina en pacientes programados se suspendió 48 horas antes del procedimiento y 48 horas después en todos. Se usó contraste iso-osmolar o de baja osmolaridad. A raíz de lo expuesto, los investigadores concluyeron proponiendo una escala de riesgo con cinco ítems (cuatro del paciente y una del procedimiento):

- 1) Enfermedad renal preexistente
- 2) Metformina
- 3) Historia previa de PCI

4) Enfermedad arterial periférica

5) Volumen de contraste de más de 300 ml.

Consideraron un score de más de tres como de alto riesgo para desarrollo de la CIN, teniendo una incidencia de CIN a las 48 horas del procedimiento del 15.7% similar a la descrita en estudios previos [71].

Los investigadores compararon su escala de riesgo de CIN con dos modelos propuestos en estudios previos: escala de Mehran [20] y de Bartholomew [47] ambas publicadas en el año 2004.

Las ventajas que estos autores proponen son:

- Tienen en cuenta procedimientos urgentes y programados.
- Tiene especial cuidado durante la construcción del modelo en tener en cuenta las comorbilidades preprocedimiento (PCI) y medicación previa.
- Para aumentar el poder predictivo, lo “comparan” con dos escalas previas de predicción.

La conclusión a la que llegan tras este estudio es que una nueva escala de riesgo puede ser aplicada a los pacientes que van a ser sometidos a ICP tanto de forma electiva como urgente, permitiéndonos conocer el riesgo de desarrollar CIN y así poder mejorar el manejo del paciente peri-procedimiento.

A continuación, siguiendo la evolución cronológica, se adjunta una tabla con algunas de las características más importantes de los artículos arriba comentados (Tabla 3).

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

Estudio/Año	Tipo de Estudio (E) Número de pacientes (n)	Procedimiento diagnóstico	Definición CIN	Incidencia CIN	IC 95%	Otros/ Comentarios
Peter A. 1997 McCullough	E. prospectivo n=1826	Intervención coronaria	Aclaramiento de creatinina según Cockcroft-Gault	FRA 144/1000 FRAD 7.7/1000	129.0-161.3/1000 4.4-12.5/1000	-CrCL>47ml/min No ARFD
Rihal 2002	E. retrospectivo N=7586	Intervención coronaria (ICP)	FRA creat>0.5mg/dl a las 48h tras procedimiento	FRA 3.3%, mayor en pacientes diabéticos si la creatinina es <2mg/dl		-FRA se asoció con la ceatinina >2mg/dl sérica, IAM, shock y volumen de contraste
Nash 2002	E. prospectivo N=4622	Causas de FR adquirida en el hospital HARI). Pacientes hospitalizados	Creatinina >0.5mg/dl en pacientes con <1.9mg/dl >1mg/dl en pacientes con creat de 2.0 a 4.9mg/dl >1.5mg/dl en pacientes con >5.0mg/dl de cifra basal de creatinina	-FRA 7.2% -CIN (en las 48h tras contraste) 11% más frecuente tras ICP (49%)		-Causas más frecuentes: descenso de perfusión renal, medicación y contraste. -Factores riesgo HARI: edad, ERC previa (>1.2mg/dl creat) y sus
Mehran 2004	E. prospectivo n=5571	ICP Modelo predictivo	Creatinina≥0.5mg/dl o ≥25% cifra basal a las 48h	CIN 13%, el porcentaje aumenta exponencialmente en relación con el aumento en la escala	7.5±57.3	-El riesgo de CIN puede ser calculado usando información disponible -Predictores independientes de CIN: hipotensión arterial, ICC, ERC previa, DM, BCIAo, anemia, >75 años y volumen de contraste
Goldenberg 2005	Revisión: patogénesis, factores de riesgo y medidas preventivas.		Creatinina≥0.5mg/dl o ≥25% cifra basal a las 48h	-CIN 3ª causa de FRA adquirido en el hospital (12%)	12%-26% en pacientes con DM y ERC previa -3.3% en pacientes sin estos FR	-ICC como AP es factor independiente de CIN y aumenta el riesgo en pacientes con DM y ERC previa -Pacientes de riesgo: disminuir volumen, iso-

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

						hiposmolar e hidratación.
Uchino 2005	-E. prospectivo, 23 países, 54 hospitales n=29269	Prevalencia FRA en UCI	-Criterio de FRA oliguria: <200ml en 12h o aumento de azoemia: nitrógeno uréico en sangre >84mg/dl (30mmol/L)	-5.7% (1738) incluye pacientes tratados con TRRC -Requieren TCRR en UCI entre el 5 y 6%	5.5%-6.0%	-Factor que más contribuye a FRA: shock séptico 47.5%(45.2- 49.5%) -30% de los pacientes tenía ERC previa -Necesidad de diálisis al alta hospitalaria 13.8% (11.2- 16.3%)
Mehran y Nikolsky 2006	Revisión		Creatinina ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$ cifra basal a las 48-72h	-Contraste 11% de la I renal adquirida -CIN: 0.6- 2.3%		-Más frecuente tras ICP y tras angioplastia 1º por IAM (19%) -la incidencia si existe ERC previa oscila entre 15-55% -Identificar mediante escalas de riesgo es lo más importante
Solomon 2006	Revisión sistemática base de datos de efectos adversos FDA buscando diferencias entre tipos de contrastes de baja osmolaridad (LOCM) 22 estudios: n=3112		-CIN: aumento absoluto ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$ en creatinina basal a las 48-72 horas del procedimiento	-iohexol 19.9% -iopamidol 9.0% -Iodixanol 9.5%		-el riesgo de CIN es mayor en pacientes que reciben iohexol comparado con iopamidol (ambos LOCM) -No existen diferencias entre otros LOCM y otros IOCM (iodixanol)
McCullough 2006	Revisión de la literatura realizada por el panel de expertos de la CIN		-definición más comúnmente utilizada CIN: aumento absoluto ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$ en creatinina basal a las 48 horas del procedimiento	La incidencia depende de la población estudiada Más frecuente tras ICP		-El marcador de riesgo más importante: ERC previa -Marcadores de riesgo de CIN son también predictores de mal pronóstico -Importancia de identificar los factores de riesgo

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

Rao 2006	Revisión base de datos MEDLINE se incluyen 40(1.3%) de 3081 artículos Sólo 2 con grupo control	Administración de contraste intravenoso		No existen diferencias en los 2 grupos		Importantes limitaciones del estudio y necesidad de más investigaciones
Bouzas 2007	E prospectivo n=607	IPC urgente	CIN: ≥ 0.5 mg/dl en las 72 horas postprocedimiento	12%		Predictores independientes de FRA: shock cardiogénico, tiempo a la reperusión, DM, localización del IAM, creatinina y urea sérica. Pacientes con CIN mayor mortalidad y eventos cardiovasculares adversos
Brown 2008	E prospectivo N=11141	Disfunción renal severa (SDR) tras ICP	CIN: aumento ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$ en creatinina basal a las 48 horas del procedimiento SDR: necesidad de diálisis, ≥ 2 mg/dl o $\geq 50\%$ de aumento en la creatinina	SDR 0.74% se asocia con mayor mortalidad intrahospitalaria		-Las características preprocedimiento o creatinina preprocedimiento, ICC y DM pueden predecir el riesgo de SDR tras ICP
McCullough 2008	-Revisión por el panel de expertos de estudios publicados desde 2006: 865 -Desarrollo estamentos de consenso	ICP	-La definición más frecuentemente utilizada: CIN: aumento ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$ en creatinina basal a las 48 horas del procedimiento	Entre 7 y 15% -3ª causa de FRA adquirida en el hospital: 11%		Estratificación del riesgo y manejo de CIN -El factor de riesgo más importante ERC previa siendo factor necesario y suficiente para desarrollo de CIN
Palevsky 2009	Editorial		La CIN se ha definido en función de aumentos absolutos o relativos en la cifra de creatinina basal	El uso de definiciones más sensibles para la CIN magnifica el poder estadístico de los test y disminuye el tamaño		-La asociación entre CIN y efectos adversos ha sido ampliamente estudiada sin embargo estos análisis no han sido suficientes para establecer la relación

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

				necesario de los estudios.		causal. Importancia de la validación de los estudios
Hoste 2011	Estudio retrospectivo, unicentro n=787	Pacientes de UCI con administración de contraste intraarterial o intravenosos	CIN: aumento $\geq 0.5\text{mg/dl}$ o $\geq 25\%$ en creatinina basal a las 48-72 horas del procedimiento	16.3%		-El desarrollo de CIN se asocia a mayor necesidad de TRR (4.6% vs 16.4%) y mortalidad a los 28 días entre otras variables -FR de CIN: creatinina basal, hipotensión arterial y uso de diuréticos y vasoactivos
Perrin 2012	Revisión de 250 estudios sobre CIN tras ICP recogidos durante 5 años	ICP	Aumento absoluto $\geq 0.5\text{mg/dl}$ o relativo $\geq 25\%$ de la creatinina sérica a las 24-48h con un pico a los 3-5 días	Responsable del 10-15% del FRA adquirido en el hospital -Tras ICP CIN del 0 al 24% según FR y definición		-Importancia de detección precoz, papel de NGAL y cistatina C -Importancia de prevención
Ehrmann 2013	E.prospectivo observacional con grupo control. 2 UCI total 380 pacientes		AKIN definición a las 48h y posteriormente a las 72h	-7.5% CIN y 16% si se amplía definición a las 72h		-La mortalidad fue similar en grupo control. El uso de fármacos nefrotóxicos y el SOFA al ingreso son factores de riesgo independientes de AKI
McDonald 2013	Revisión sistemática y meta-análisis FRA tras administración de contraste IV. Existencia de grupo control. De 1489: 13(0.9%) con criterios de inclusión		Aumento absoluto $\geq 0.3\text{-}0.5\text{mg/dl}$ o relativo $\geq 25\text{-}50\%$ de la creatinina sérica a las 48-72h	AKI 6.4% grupo con contraste (2.1-19%) y AKI 6.5% en grupo control (1.3-19.8%)		Similar incidencia de AKI, diálisis y mortalidad entre expuestos a contraste y grupo control
Tziakas 2014	E prospectivo multicentro n=2882 Validación de escala de	ICP urgente o electiva	Aumento absoluto $\geq 0.5\text{mg/dl}$ o relativo $\geq 25\%$ de la creatinina	CIN 15.7%		-Incluye en la escala: ERC previa, uso metformina, ICP previa,

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

	riesgo		sérica a las 48h			enfermedad arterial periférica y volumen contraste de >300ml
McDonald 2014	E prospectivo unicentro Existencia grupo control n=21346(1067 3 grupo con contraste)	TC de abdomen, pélvico o torácico	Aumento absoluto $\geq 0.5\text{mg/dl}$ de la creatinina sérica a las 48h	CIN en grupo contraste OR 0.94(0.83-1.07) -Subgrupo con mas riesgo de CIN: DM, ICC, ERC previa		-Los pacientes que desarrollan CIN tiene más probabilidad de diálisis y mayor mortalidad pero el contraste iv no es un factor de riesgo independiente de necesidad de diálisis ni mortalidad incluso en pacientes con comorbilidades

Tabla 3. Características más importantes de los artículos revisados de la literatura.

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

El análisis anterior de la evolución histórica de la investigación de la nefropatía inducida por contraste pone en evidencia la necesidad de unificar su propio criterio de definición para así poder constatar la incidencia del fracaso renal inducido por el contraste en nuestras Unidades de Cuidados Intensivos.

En la presente investigación, siguiendo los criterios más actualizados en las últimas revisiones y por los distintos paneles y grupos de expertos, vamos a definir la CIN como un aumento en las cifras de creatinina basal superior o igual a 0.5 mg/dl o mayor o igual al 50% a las 48 ó 72 horas del procedimiento. Esta unificación de criterios permitirá, asimismo, comparar estudios posteriores que se puedan desarrollar.

Por otra parte, tal como se detalla en el estudio sobre el estado del arte anterior, el desarrollo de CIN se ha asociado a peor pronóstico de supervivencia, con un aumento de la mortalidad, principalmente debido a causa cardiológica [35] y al incremento de comorbilidades asociadas, y a un aumento en la morbilidad con una predisposición a largo plazo a desarrollar insuficiencia renal crónica. Todos estos aspectos derivan, a su vez, en un aumento de la estancia hospitalaria y los costes.

En este sentido, es interesante destacar que la mayoría de los pacientes que se encuentran ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos presenta una serie de factores que, de forma independiente, predisponen al desarrollo de fracaso renal agudo, por lo que la asociación de otro factor -en este caso, el contraste- puede multiplicar la probabilidad de este fracaso renal. Como se ha indicado anteriormente, los estudios realizados hasta ahora abarcan de forma

principal el uso del contraste intraarterial siendo en su gran mayoría estudios de pacientes que van a ser sometidos a algún tipo de procedimiento de reperfusión coronaria, ya sea de carácter preferente o urgente y, en el caso de algún estudio publicado sobre el uso del contraste intravenoso, estos son de pequeño tamaño y/o realizados en un único centro.

Procede destacar que en este trabajo hemos analizado los datos de **las Unidades de Cuidados Intensivos de 34 hospitales** de todo el Estado español, **con un total de 1.009 pacientes** que han sido sometidos a una única prueba diagnóstica y/o terapéutica mediante la administración de contraste intraarterial o intravenoso. Esta amplia muestra permite basar las conclusiones en la evidencia clínica de manejo habitual de los pacientes con nefropatía inducida por el contraste en las UCI españolas.

HIPÓTESIS

De acuerdo con lo anterior, y siguiendo la metodología estándar las hipótesis de este estudio son las siguientes:

1. Es posible elaborar un modelo de riesgo que permita al clínico identificar los pacientes con más riesgo de desarrollar nefropatía por contraste.
2. La elaboración de este modelo permitiría dotar al clínico de una o varias herramientas de ayuda en la toma de decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

IV. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es el desarrollo de uno o varios modelos predictivos que nos puedan orientar a la probabilidad de desarrollar nefropatía por contraste (NC) en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos que vayan a ser sometidos a una prueba que precise de la administración de contraste yodado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características epidemiológicas de la nefropatía por contraste en las Unidades de Cuidados Intensivos españolas.
2. Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de nefropatía por contraste.
3. Determinar la asociación de la nefropatía por contraste y la necesidad de instaurar técnicas de reemplazo renal.
4. Determinar la asociación de la NC con la mortalidad en la UCI.
5. Identificar la frecuencia de aplicación de protocolos de profilaxis de la NC y la forma de realización.
6. Crear un modelo predictivo en los pacientes de UCI sometidos a pruebas diagnósticas y/o terapéuticas que precisen de la administración de contraste yodado que permita estimar la probabilidad de desarrollar NC y así poder implantar un protocolo de prevención de la misma.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

-Unidades y centros: Se invitó a participar en el estudio a todas las Unidades de Cuidados Intensivos del ámbito nacional, recogidas en un listado disponible y actualizado a través de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

-Ámbito: nacional.

-Número de pacientes reclutados: todos los pacientes ingresados en UCI y sometidos durante su ingreso a una técnica radiológica con contraste durante el periodo de tiempo de duración del estudio.

-Periodo de reclutamiento: Desde 15 de diciembre 2012 a 15 de marzo de 2013.

Durante los referidos tres meses, se reclutaron 1.035 pacientes de 34 UCIs que recibieron contraste radiológico. Se excluyeron del análisis los casos con datos incompletos y aquellos con depuración renal en el momento del estudio, resultando un **total de N= 1.009 pacientes** analizados en este estudio.

-Tipo de estudio: estudio observacional descriptivo y analítico.

-Referencia: Tomamos como referencia una incidencia de nefropatía por contraste descrita en los últimos estudios que oscila entre el 2% y el 16% según las diversas publicaciones. Para el cálculo del tamaño muestral, fijamos un error alfa de 0.05 y una precisión (amplitud del intervalo de confianza) de ± 0.03

Para poder estimar la proporción de nefropatía por contraste con una precisión de $\pm 3\%$ y un error alfa del 5%, necesitaríamos mínimo de entre 83 y 573 pacientes.

Calculamos un 20% más por si se producen pérdidas y nos sale un tamaño muestral de $n=687$

Definición de caso: Definimos caso como todo paciente ingresado en la UCI sometido a una técnica diagnóstica o terapéutica que precise de la inyección de contraste radiológico (TC con contraste, angiotac, cateterismo cardiaco, arteriografía y radiología intervencionista).

• **Criterios de inclusión:** Todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva que son sometidos a la administración de contrastes radiológicos durante el período de estudio

• **Criterios de exclusión:** Se excluirá a los menores de 18 años, mujeres embarazadas y pacientes que hayan sido sometidos ya a una técnica con contraste durante el mismo ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (sólo se considerará la primera exploración). Negativa del paciente a participar en el estudio. Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5.

Duración de la toma de datos: periodo consecutivo desde diciembre a marzo de 2013.

-Variables incluidas en el estudio:

1. V. DEPENDIENTES:

-Nefropatía por contraste: pacientes que cumplan criterios previamente definidos.

-Técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR): necesidad de su inicio.

-Mortalidad en UCI y en planta de hospitalización.

2. V. INDEPENDIENTES:

- Datos de la unidad: tipo, nivel hospitalario, existencia de protocolo de profilaxis de la nefropatía por contraste y tipo de profilaxis.
- Tipo de exploración radiológica y tipo de contraste administrado.
- Variables en el momento de la administración de contraste (creatinina, hemoglobina, albúmina y cifras de tensión arterial media entre otras).
- Variables posteriores a la exploración (cifras de creatinina y volumen de diuresis, necesidad de inicio de TCRR).
- Datos del paciente: edad, sexo, escala predictiva de severidad: APACHE II al ingreso. Antecedentes personales de riesgo. Días de estancia en UCI y de estancia hospitalaria. Creatinina al alta hospitalaria y aclaramiento de creatinina al alta hospitalaria.
- Datos del estudio de prevalencia: factores de riesgo: fármacos nefrotóxicos .
- La encuesta y las definiciones de cada una de las variables se presentan en el ANEXO I.
- Se describen como variables CONTÍNUAS: número de camas hospitalarias, número de camas de UCI, edad, IMC, creatinina basal, a las 48, 72 horas del contraste y a los siete días, creatinina al alta hospitalaria. APACHE II, cifras de albúmina, hemoglobina, glucemias. Volumen de contraste administrado, diuresis a las 48 y 72 horas tras la exploración, días de estancia en UCI y de estancia hospitalaria.

-Variables CATEGÓRICAS: Nefropatía por contraste (definición clásica y KDIGO), nivel hospitalario, tipo de UCI, tipo de paciente, género, disponibilidad de unidad de coronaria y de cirugía extracorpórea. Presencia o no de antecedentes personales de riesgo y dentro de estos: HTA, DM, IC, IRC. Factores de riesgo en el momento de la exploración (sí o no) y dentro de éstos: FE VI de menos del 30%, IAM, situación de shock y tipo (cardiogénico, distributivo, hipovolémico). Necesidad de fármacos vasoactivos y tipo (Noradrenalina, dopamina o dobutamina). Uso de TCRR. Hipotensión arterial definida como menor o igual a 70 mmHg, tratamiento con fármacos nefrotóxicos: AINES, ARA II/IECA, metformina.

Tipo de exploración (cateterismo cardiaco, arteriografía, TC, angioTC, radiología intervencionista). Vía de administración de contraste (arterial o venoso). Tipo de contraste: iso-osmolar, hipo-osmolar o hiper-osmolar. Existencia en el servicio de protocolo de profilaxis de NPC y tipo de profilaxis realizada (sí o no), con volumen, bicarbonato, N-acetilcistina.

Necesidad de TCRR tras administrar el contraste o diálisis al alta hospitalaria. Exitus en UCI u hospitalaria.

3-V. CONFUSORAS: Estas variables se controlarán mediante la utilización de la regresión logística binaria como método de predicción estadística y epidemiológico [75]

4-V. MODIFICADORAS DEL EFECTO: Sobre los modelos predictivos crudos se realizarán análisis de interacción epidemiológica con variables producto.

-Fuente de datos: Los datos han sido recogidos por el personal que participa en el estudio rellenando un cuestionario por paciente. Se recoge inicialmente el cuestionario en papel y, posteriormente, los datos se han incluido en una hoja de cálculo en formato excel, específica, que se puso a disposición de cada centro y que, posteriormente ha sido enviada a la coordinación vía electrónica, una vez que se han cerrado todos los pacientes. Será responsabilidad de cada centro la de enviar los datos formato electrónico y destruir y conservar los datos en papel de acuerdo a las exigencias legales al respecto.

-Sesgos: Dentro de los que se incluyen en nuestro estudio, debemos indicar los sesgos de selección debidos al hecho de que los hospitales que contesten a nuestra encuesta pueden tratarse de servicios de UCI que estén más preocupados por el problema de salud que se estudia por lo que pueda ser una muestra no representativa. A su vez, otro sesgo que tenemos que contemplar es el hecho de que los hospitales que no quieran participar en el estudio tengan características diferentes a los que sí lo hacen. Esta investigación es un diseño de casos y controles hospitalarios. Al no haber controles comunitarios, consideramos que este trabajo no tiene sesgo de Berkson.

-Análisis de datos: El análisis estadístico se ha realizado con el paquete estadístico R 3.1.1 y R Comander "RcmdrPlugin.Kmggplot2" que es de acceso libre en Internet. Se ha realizado un estudio descriptivo de todas las variables dependientes e independientes describiéndose las variables continuas como media y error estándar de la media y las categóricas como porcentajes. En las gráficas se han utilizado diagrama de cajas y bigotes para las variables continuas y gráfica de sectores para las categóricas. En alguna de las variables continuas se ha realizado un análisis de normalidad mediante gráficas

cuantil-cuantil. Las estimaciones que se obtengan se describirán junto a sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Se realizará un análisis bivalente para buscar posibles asociaciones entre las variables. Se utilizará la prueba de Chi-cuadrado cuando se trate de dos variables categóricas mientras que se utilizará el test T-Student en el caso de una variable resultado continua y una variable predictora dicotómica; regresión logística multivalente en el caso de las variables resultado dicotómicas, ajustando el modelo más parsimonioso posible, basándonos en el análisis bivalente seleccionando las variables que presentan una significación de $p < 0.05$ y mediante la técnica paso a paso.

-Aspectos éticos: Se trata de un estudio observacional sin intervención. La confidencialidad de los datos se asegura mediante la existencia de una doble base de datos, una dedicada a las variables del estudio y una segunda base donde se recogen los datos de identificación del paciente (número de paciente, días de ingreso en UCI y días de ingreso hospitalarios, número de centro). Esta segunda base de datos será conservada hasta que se realice la exploración inicial de los datos y será destruida cuando no exista necesidad de mantenerla. Su conservación y responsabilidad recae en el investigador principal de cada centro (para los datos de sus pacientes) y los responsables del estudio (para la totalidad de los datos), respetando así la Ley Orgánica de Protección de datos (Ley Orgánica 15/1999).

Asimismo, este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital organizador (Hospital General de Castellón) y ha sido revisado por el Comité de Ética de la Investigación Local de Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío (ANEXO II) con una respuesta afirmativa.

-Creación de modelos: Para este estudio, y siguiendo otros modelos ya creados, hemos elaborado un modelo estadístico de regresión pronóstica para que el clínico a pie de cama pueda valorar el riesgo que se atribuye a la realización de determinada prueba diagnóstica y/o terapéutica y así actuar de forma acorde a este riesgo pudiendo así aplicar medidas profilácticas que puedan disminuir la aparición de este efecto adverso y sus consecuencias.

El desafío de los modelos de regresión multivariante es explicar las interrelaciones que existen entre ciertas variables y/o determinar los factores que afectan a la presencia o ausencia de un episodio adverso determinado, suministrando una explicación matemática simplificada de esta relación [72], siendo el objetivo final obtener un modelo lo más sencillo posible que tenga sentido desde una perspectiva biológica que se atenga a los datos disponibles y aporte predicciones válidas al aplicarlo a los datos independientes. Dentro de los modelos de predicción existen distintos tipos de modelos en función de determinados criterios y finalidades con el que lo creemos: 1) modelos pronósticos cuya finalidad es predecir la probabilidad de que un suceso ocurra y 2) modelos explicativos que tratan de mostrar la magnitud del efecto. Centramos este estudio en definir el tipo de modelo pronóstico siendo este el objetivo de nuestro estudio y teniendo como referencia otros modelos de estas características en nuestro ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), como son la escala APACHE II y la escala SOFA.

En este tipo de modelos es muy importante encontrar un equilibrio entre complejidad, exactitud y simplicidad existiendo varias recomendaciones para su creación que son las que nosotros hemos seguido en nuestro estudio [73, 74]:

-Incorporar la mayor cantidad posible de datos exactos, con distribución amplia en los valores de los predictores.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

- Especificar de antemano la complejidad o el grado de no linealidad que deberá permitirse para cada predictora
- Limitar el número de interacciones e incluir solamente las pre especificadas y basadas en cierta plausibilidad biológica
- Seguir la regla de 10-15 eventos por variable dependiente (eventos de interés por variable) [76].
- Tener presentes los problemas asociados al uso de las estrategias de selección escalonada y utilizar el conocimiento previo como guía en la selección de las variables siempre que sea posible.
- Validar el modelo final con relación a parámetros de calibración y discriminación, preferiblemente utilizando técnicas de remuestreo (bootstrapping)
- Utilizar métodos para la simplificación o reducción de datos si la validación interna muestra predicciones excesivamente optimista.

Además de estas recomendaciones, otra consideración que hemos tenido en cuenta cuando hemos creado el modelo ha sido la elección adecuada del método estadístico en función de la variable dependiente de nuestro estudio, en nuestro caso un criterio de validación binaria: existencia o no de desarrollo de CIN, habiéndonos centrado en el modelo de regresión logística aun a expensas de saber que los mismos datos, de forma frecuente, se pueden analizar con más de un método de regresión. La estimación del efecto (o variable explicativa) se expresa mediante la estimación de la odds ratio (OR) ajustada por otros factores incluidos en el modelo como covariables.

Los modelos predictivos se han construido con regresión logística binaria mediante el software R, como hemos descrito anteriormente. Cada modelo ha generado su curva ROC correspondiente mediante el paquete R Commander Plugin ROC que

permite hasta 4.000 repeticiones bootstrap, aunque nosotros hemos utilizado un máximo de 2.000 para no caer en la sobreoptimización. Cada modelo ha sido calibrado mediante la gráfica correspondiente con el paquete R Commander [77]. Cada modelo ha generado también desde la consola de R un nomograma para la mejora gráfica de su utilización. Los nomogramas se confeccionaron con el paquete "rms" y la función "val.prob.ci" perteneciente a la librería de R [78].

VI. RESULTADOS

En primer lugar (“VI.i Variables Numéricas”), se detallan las características de los hospitales participantes (Tabla 4), los pacientes analizados con sus datos basales (Tabla 5), sus datos clínicos y factores de riesgo en el momento de la exploración (Tablas 6 y 7), datos posteriores a la exploración (Tabla 8). Se muestra la relación entre el nivel hospitalario, tipo de exploración, realización de profilaxis e incidencia de CIN (Tabla 9). (Tabla 12) Se recogen los distintos tipos de UCI, realización o no de profilaxis y exploración radiológica realizada.

Se muestran los distintos tipos de contraste, volumen utilizado, prueba realizada y mortalidad (Tablas 11 y 12). Se recogen la necesidad de instaurar TCRR tras desarrollo de CIN según las distintas definiciones (Tablas 13 y 14) y, por último, se muestra la asociación entre el desarrollo de CIN y la mortalidad en UCI (Tablas 15 y 16).

A continuación, en el apartado “VI.ii Variables Continuas” se muestran las gráficas de cajas referidas en el apartado V anterior, con los detalles numéricos correspondientes al resultado del análisis estadístico de cada una de las variables continuas citadas en el apartado anterior.

En el apartado “VI.iii Variables Categóricas” se muestran las gráficas de sectores correspondientes a los resultados del análisis de las variables categóricas citadas en el apartado V.

VI.i Variables Numéricas

1-CARACTERÍSTICAS DE LOS HOSPITALES (Tabla 4).

Variable	
Hospital Público Nivel I	3% (1)
Nivel hospitalario II	59% (17)
Nivel III	38% (16)
Número de camas	667 \pm 328, mediana 650
Camas de UCI	19 \pm 9, mediana 18
UCI médica	11% (4)
UCI polivalente	82% (28)
UCI quirúrgica	3% (1)
UCI trauma	3% (1)
Cirugía cardíaca	23% (8)
Unidad de coronaria	62% (21)

Tabla 4: Características de los hospitales participantes.

2-CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (Tabla 5).

Variables	
Edad	62 \pm 15, mediana 65
IMC	27.6 \pm 4.8
Género	Hombres 65% (658)
APACHE II	12.5 \pm 7.7
AP de riesgo	65% (658)
DM	27% (270)
HTA	55% (553)
Insuficiencia cardíaca (IC)	7% (68)
Creatinina basal	0.97 \pm 0.43
Insuficiencia renal crónica (IRC)	58% (587)
Paciente médico	35% (354)

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

Paciente coronario	46% (462)
Paciente quirúrgico	19% (193)

Tabla 5. Características basales de los pacientes a su ingreso en la unidad.

Aclaraciones a la Tabla 5:

-La escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad que se utiliza en las UCI, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en datos fisiológicos y parámetros de laboratorio, y su puntuación es un factor predictivo de mortalidad.

-Pacientes con AP de IRC: estadio 1 51% (518), estadio 2 2% (19), estadio 3 3.67% (37), estadio 4 1% (13).

-Se consideran como AP de riesgo la presencia de uno o más de los AP recogidos (HTA, DM, insuficiencia cardíaca, IRC, trasplante renal).

3-DATOS EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN (Tabla 6 y Tabla 7).

FR No modificables		FR modificables	
Creatinina (mg/dl)	1.08 ± 0.6	Albúmina (g/dl)	3.2 ± 0.8
Factores de riesgo	69% (700)	Hemoglobina (g/dl)	12.3 ± 2.4
IC	12% (119)	Glucemias (mg/dl)	152 ± 68
FEVI ≤30% (Fracción de eyección del VI)	6% (62)		
IAM	34% (340)	Hipotensión arterial (TAM ≤70)	20% (199)
Uso de TCRR	3% (29)	AINES	33% (332)
Uso fármacos vasoactivos	19% (193)	Diuréticos	21% (208)
Noradrenalina	17% (168)	IECAS/ARA II	28% (286)
		Metformina	8% (80)
Dopamina	2% (23)		
Dobutamina	4% (43)		
Shock cardiogénico	7% (68)		
Shock distributivo	11% (108)		
Shock hipovolémico	4% (41)		

Tabla 6. Variables (factores de riesgo (FR)) recogidas en el momento de la exploración radiológica.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

Variables	
Cateterismo cardiaco	47% (470)
Arteriografía	6% (58)
TC	35% (353)
Rx intervencionista	1% (11)
AngioTC	10% (105)
Contraste isoosmolar	52% (525)
Contraste Hipoosmolar	44% (443)
Volumen de contraste (ml)	149 ± 79, mediana 130
Vía de administración	Arteria 54% (537)
Profilaxis nefropatía	29% (296)
Existencia protocolo	41% (14)
Profilaxis SSF 0.9%	21% (212)
Profilaxis N-acetilcisteína (NAC)	7% (69)
Profilaxis Bicarbonato (BC)	6% (62)

Tabla 7. Características de la exploración.

5-DATOS POSTERIORES A LA EXPLORACIÓN (Tabla 8).

Variables	
Creatinina (mg/dl)a las 48 horas	1.04 ± 0.7
Creatinina a las 72 horas	1.05 ± 0.8
Creatinina a los 7 días	1.01 ± 0.8
Diuresis a las 48 horas (cc)	2067 ± 1002, mediana 1970
Diuresis a las 72 horas	2252 ± 1139, mediana 2135
Necesidad de TCRR	5% (55)
Días de estancia en UCI	8 ± 2,Mediana 4
Exitus en UCI	9% (89)
Estancia hospitalaria (días)	18 ± 2, Mediana 12
Creatinina al alta hospitalaria	0.97 ± 0.61
Diálisis al alta hospitalaria	0.5% (4)
Exitus	13% (136)

Tabla 8. Datos posteriores a la exploración.

VARIABLE PRINCIPAL: Nefropatía por contraste (NPC), definida como:

- Aumento de la creatinina sérica ≥ 0.5 o $> 50\%$ de la previa en las 72 horas siguientes a la administración del contraste, partiendo de la cifra de creatinina cuando se administra el contraste.

NPC **12%** (122), normal 88% (887).

- Según la definición KDIGO, aumento de creatinina de $\geq 0.3\text{mg/dl}$ en las 48 horas siguientes a la exploración:

NPC **10%** (104), Normal 90% (905).

La relación entre el nivel hospitalario y tipo de UCI con la prueba realizada, con la disponibilidad o no de protocolo de profilaxis de la nefropatía y desarrollo de CIN (según la definición clásica), la podemos observar en la tabla siguiente (Tabla 9).

Existe protocolo de profilaxis en el 41% (14) de los hospitales.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

Nivel hospitalario	Profilaxis	P	Exploración	p	CIN	p
I (3%)	11%	<0.001	ICP (79%)	<0.01	7%	>0.05
II (59%)	19%		ICP (57%)		13%	
III (38%)	42%		TC/angioTC (54%)		12%	

Tabla 9. Relación entre nivel hospitalario, profilaxis, exploración y CIN. Prueba de contraste Chi-cuadrado.

La disponibilidad de protocolos de profilaxis según el tipo de UCI, la exploración realizada y la existencia de CIN se recogen en la Tabla 10, así como su significación estadística.

Tipo de UCI	Protocolo de profilaxis	Exploración	P	CIN	p
Polivalente (80%)	27%	ICP 48% TC 44%	<0.001	12%	>0.05
Médica (15%)	22%	ICP 64%		12%	
Quirúrgica (3%)	100%	TC/angioTC 84%		19%	
Traumatológica (3%)	100%	TC/angioTC 100%		3%	

Tabla 10. Tipo de UCI y protocolo de profilaxis. Prueba de contraste Chi-cuadrado.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

La asociación entre la exploración más frecuente realizada, tipo de contraste más frecuentemente administrado y volumen en cada estudio, así como el desarrollo de CIN y su asociación con la mortalidad en la UCI, se detalla en la Tabla 11, mientras que la relación según el tipo de contraste, cantidad de volumen y mortalidad se recogen en la Tabla 12.

Prueba	Contraste Isoosmolar	p	Volumen (ml)	P	CIN	p	Mortalidad	P
ICP 47%	50%	<0.001	178.2±4.4	<0.001	8%	<0.001	5%	<0.001
TC/angioTC 46%	52%		120.4±1.8		16%		21%	
Otras 7%	72%		164±10		16%		13%	

Tabla 11. Tipo de prueba con C. isoosmolar, volumen y asociación con CIN y mortalidad.

Contraste	Volumen (ml)	P	Mortalidad	P
Isoosmolar	148.2±3.4	>0.05	13%	>0.05
Hipoosmolaridad	151±3.8		13%	
Hiperosmolar	149.4±15.7		15%	

Tabla 12. Tipo de contraste, volumen y mortalidad.

Cuando analizamos la relación que existe entre el desarrollo de nefropatía por contraste, tanto según la definición clásica como según la KDIGO, y la necesidad de utilizar técnicas de reemplazo renal, obtenemos los siguientes resultados (Tablas 13 y 14), en los que podemos ver cómo el desarrollo de CIN se asocia de forma estadísticamente significativa a la necesidad de uso de técnicas de depuración extrarrenal, aunque en el porcentaje no existen diferencias entre los pacientes que presentan CIN y los que no.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

	Necesidad TCRR		Total
CIN	No	Sí	
No	85.3% (861)	2.6% (26)	87.9%
Sí	9.2% (93)	2.9% (29)	12.1%
Total	94.5%	5.5%	100%

Tabla 13. Necesidad de instaurar TCRR tras CIN. Prueba de contraste Chi-cuadrado ($p < 0.001$).

	Necesidad TCRR		Total
CIN-Kdigo	No	Sí	
No	86.6% (874)	3.1% (31)	89.7%
Sí	7.9% (80)	2.4% (24)	10.3%
Total	94.5%	5.5%	100%

Tabla 14. Necesidad de instaurar TCRR tras CIN-Kdigo. Prueba de contraste Chi-cuadrado ($p < 0.001$).

	Exitus UCI		Total
CIN	No	Sí	
No	83.2% (839)	4.8% (48)	87.9%
Sí	8.0% (81)	4.1% (41)	12.1%
Total	91.2%	8.8%	100%

Tabla 15. Relación CIN y exitus UCI. Prueba de contraste Chi-cuadrado ($p < 0.001$).

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

	Exitus UCI		Total
CIN-Kdigo	No	Sí	
No	84.1% (849)	5.6% (56)	89.7%
Sí	7.0% (71)	3.3% (33)	10.3%
Total	91.2%	8.8%	100%

Tabla 16. Relación CIN-Kdigo y exitus UCI. Prueba de contraste Chi-cuadrado ($p < 0.001$).

VI.ii Variables Continuas

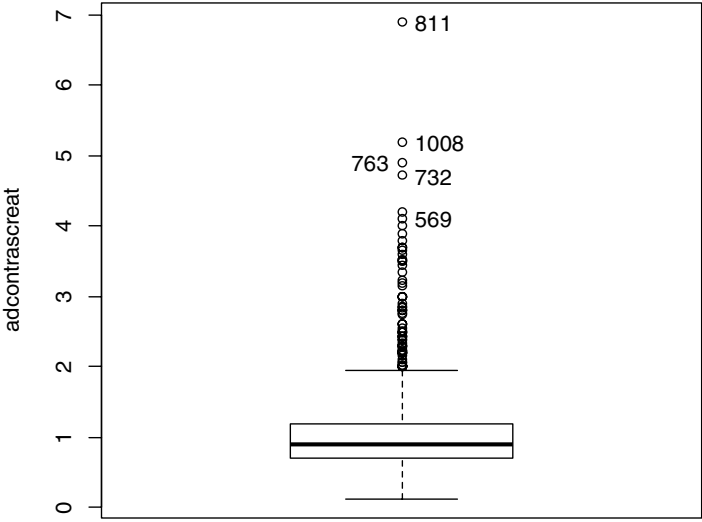


Figura nº4: Diagrama de cajas de la variable cifra de creatinina (mg/dl) cuando se administra el contraste.

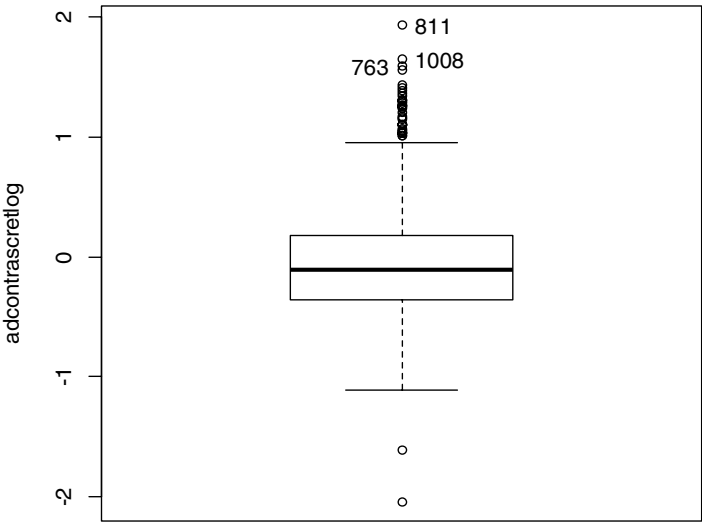


Figura nº 5: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la cifra de creatinina (mg/dl) cuando se administra el contraste.

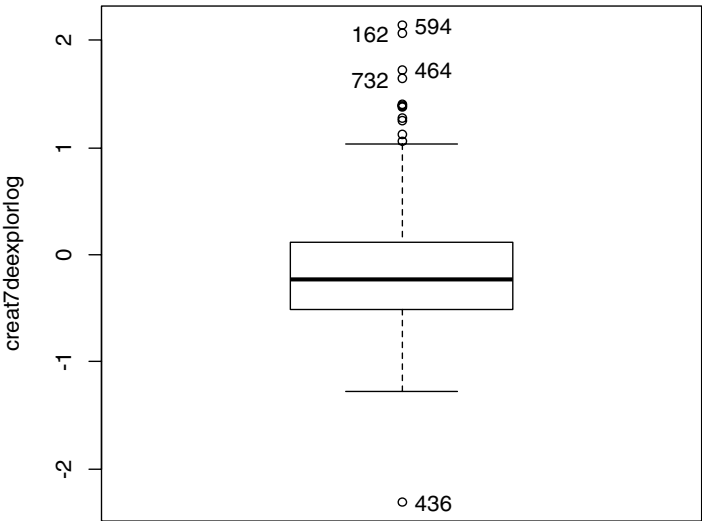


Figura nº 6: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la cifra de creatinina (mg/dl) a los siete días de la exploración.

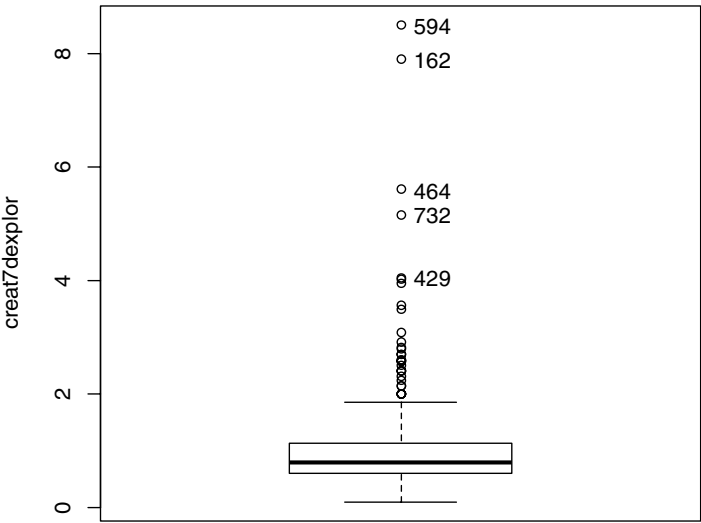


Figura nº 7: Diagrama de cajas de la variable cifra de creatinina (mg/dl) a los 7 días de la exploración.

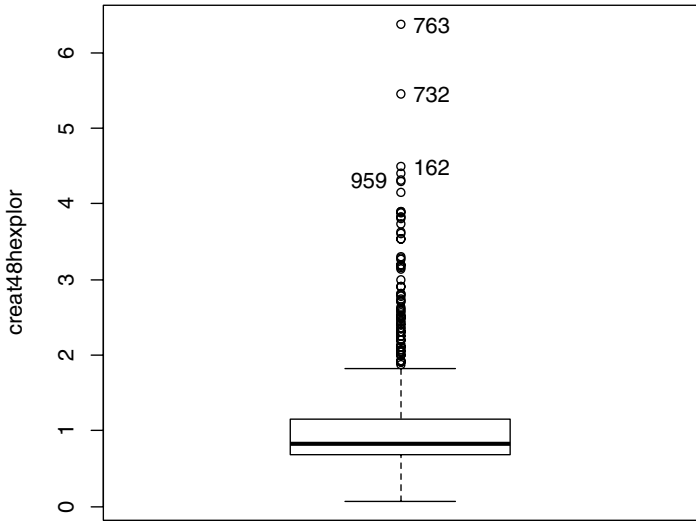


Figura nº 8: Diagrama de cajas de la variable creatinina (mg/dl) a las 48 horas de la exploración.

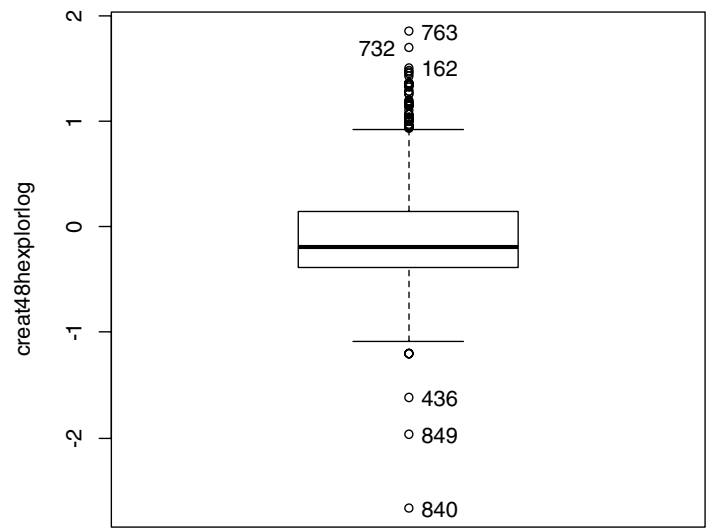


Figura nº 9: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la variable creatinina (mg/dl) a las 48 horas de la exploración.

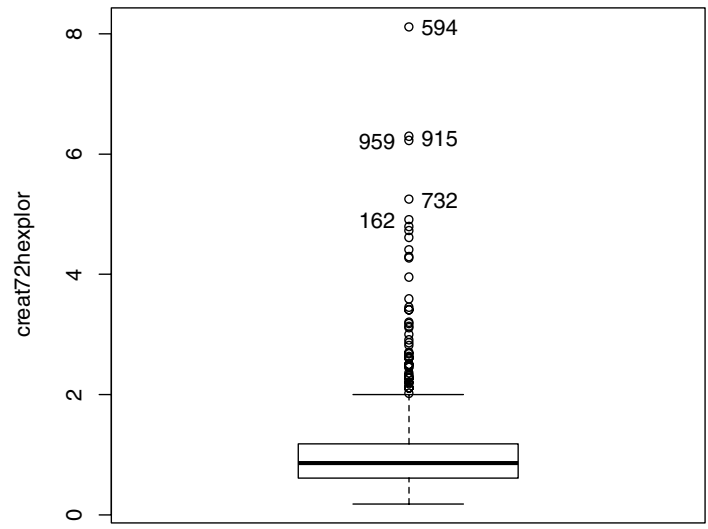


Figura nº 10: Diagrama de cajas de la variable cifra de creatinina (mg/dl) a las 72 horas de la exploración.

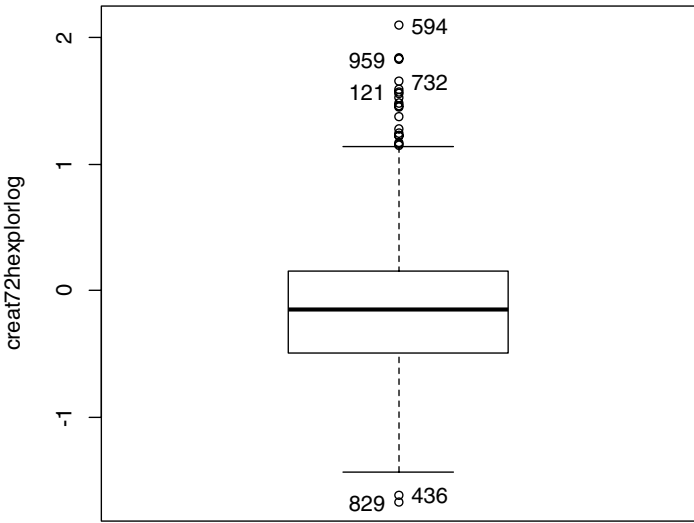


Figura nº 11: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la cifra de creatinina (mg/dl) a las 72 horas de la exploración.

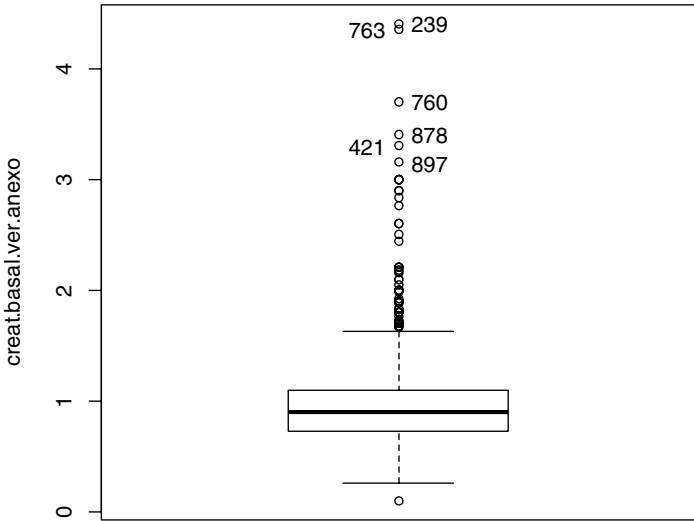


Figura nº 12: Diagrama de cajas de la variable creatinina basal (mg/dl).

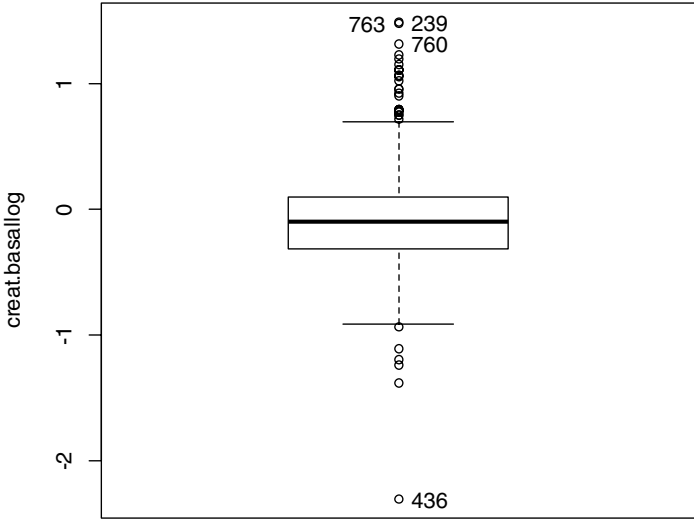


Figura nº 13: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la creatinina basal (mg/dl).

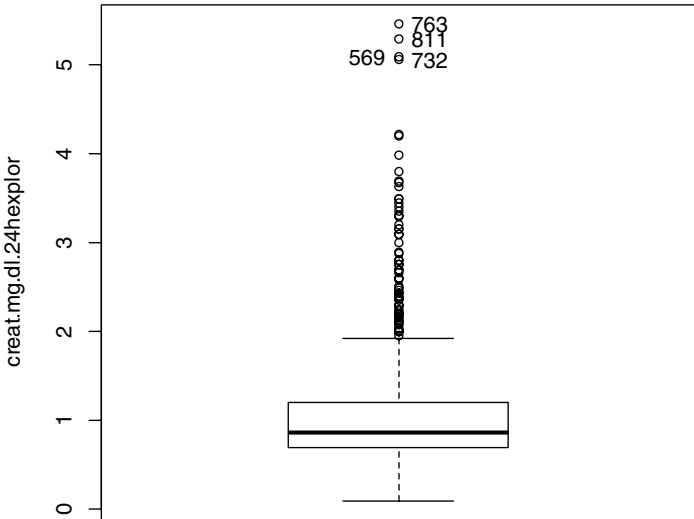


Figura nº 14: Diagrama de cajas de la variable cifra de creatinina (mg/dl) a las 24 horas de la exploración.

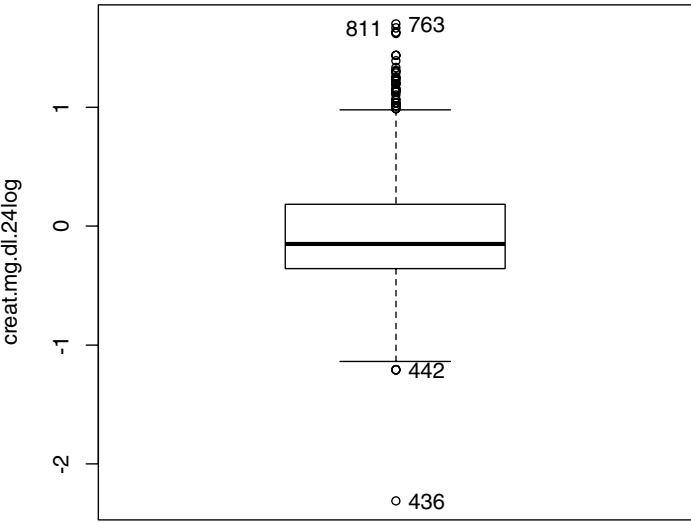


Figura nº 15: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la cifra de creatinina (mg/dl) a las 24 horas de la exploración.

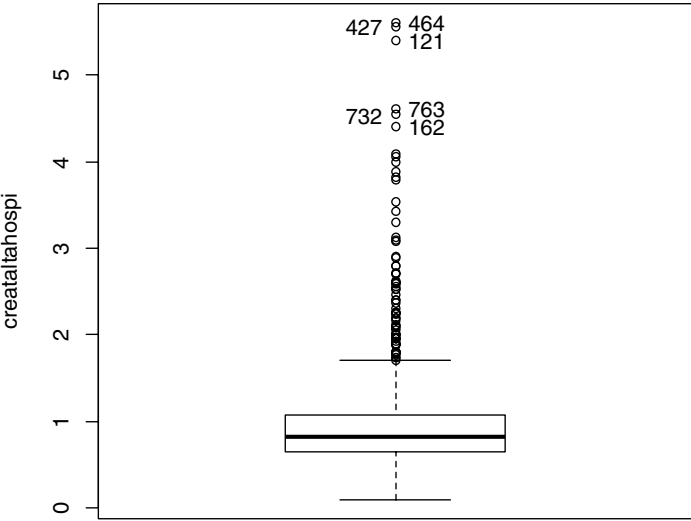


Figura nº 16: Diagrama de cajas de la variable creatinina (mg/dl) al alta hospitalaria.

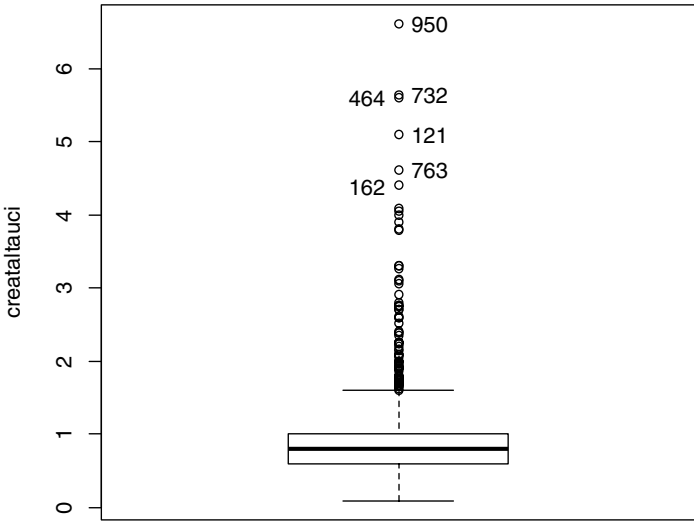


Figura nº 17: Diagrama de cajas de la variable creatinina (mg/dl) al alta de UCI.

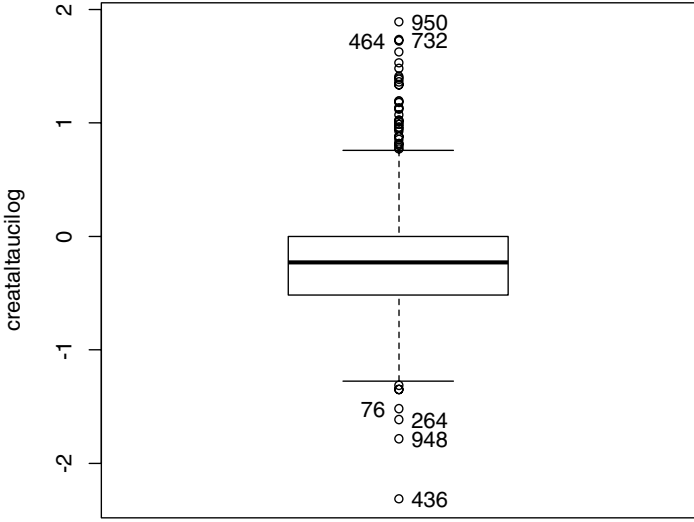


Figura nº 18: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la creatinina (mg/dl) al alta de UCI.

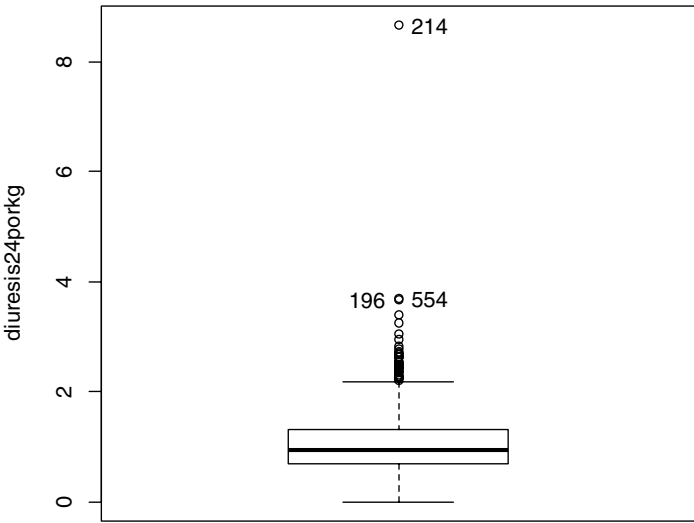


Figura nº 19: Diagrama de cajas de la variable diuresis ml/kg/h a las 24 horas de la exploración.

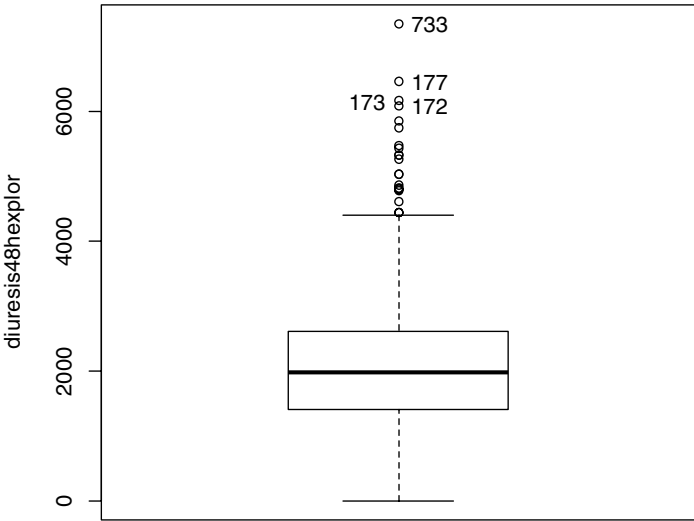


Figura nº 20: Diagrama de cajas de la variable diuresis (ml) a las 48 horas de la exploración.

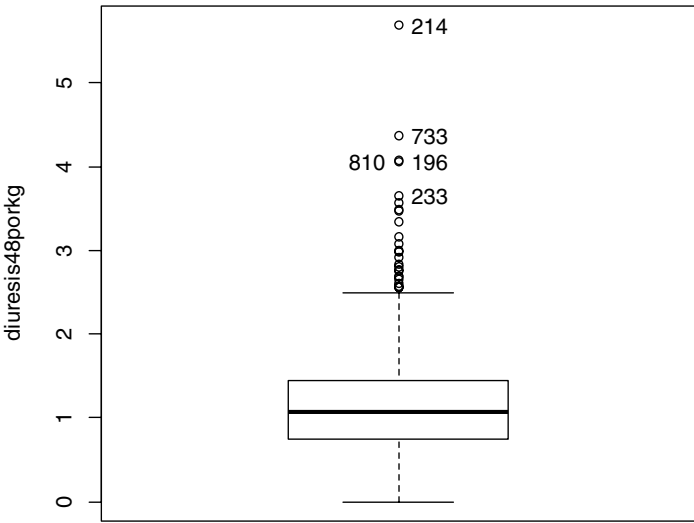


Figura nº 21: Diagrama de cajas de la variable diuresis ml/kg/h a las 48 horas de la exploración.

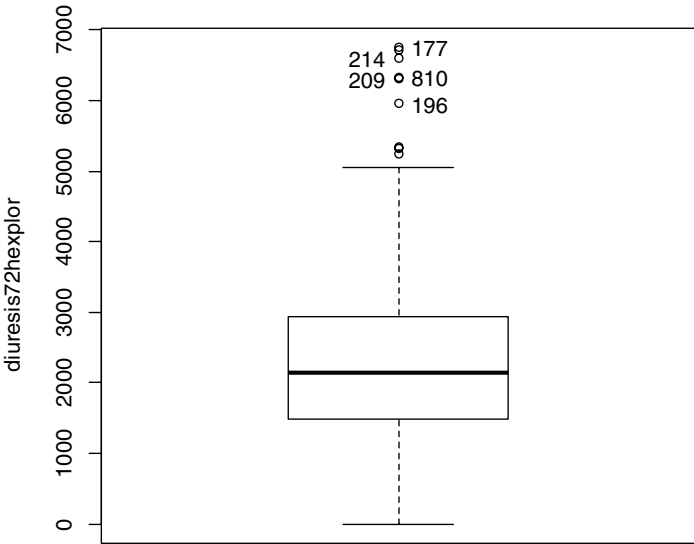


Figura nº 22: Diagrama de cajas de la variable diuresis (ml) a las 72 horas de la exploración.

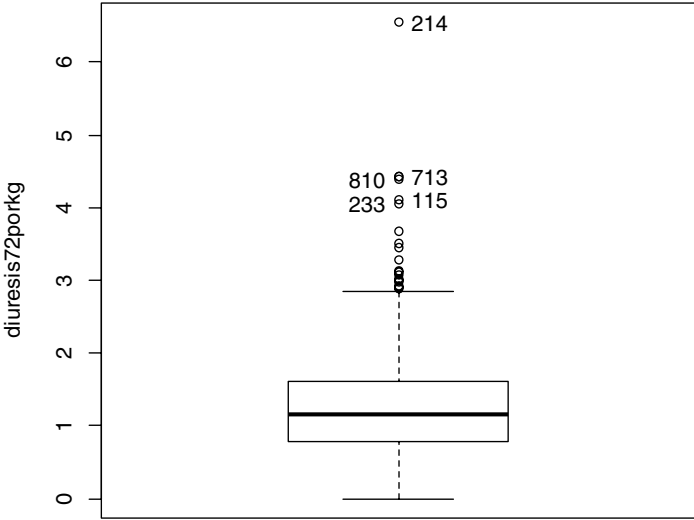


Figura nº 23: Diagrama de cajas de la variable diuresis ml/kg/h a las 72 horas de la exploración.

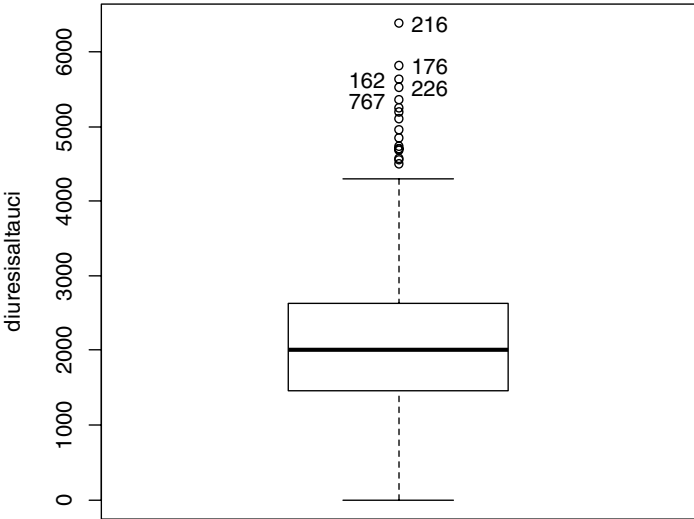


Figura nº 24: Diagrama de cajas de la variable diuresis (ml) al alta de UCI.

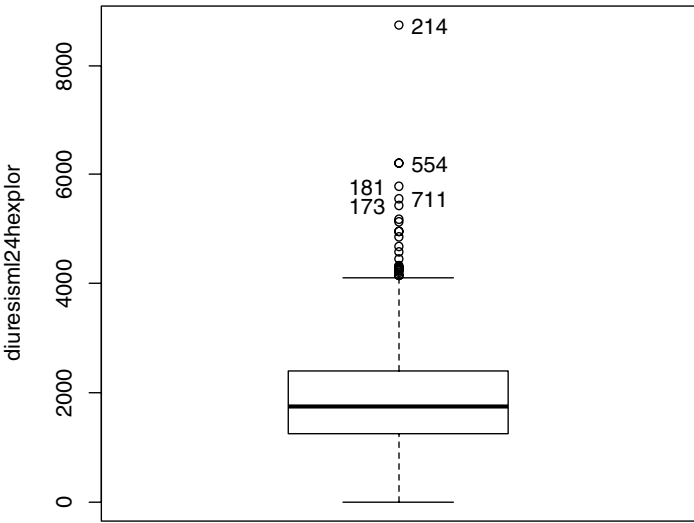


Figura nº 25: Diagrama de cajas de la variable diuresis (ml) a las 24 horas de la exploración.

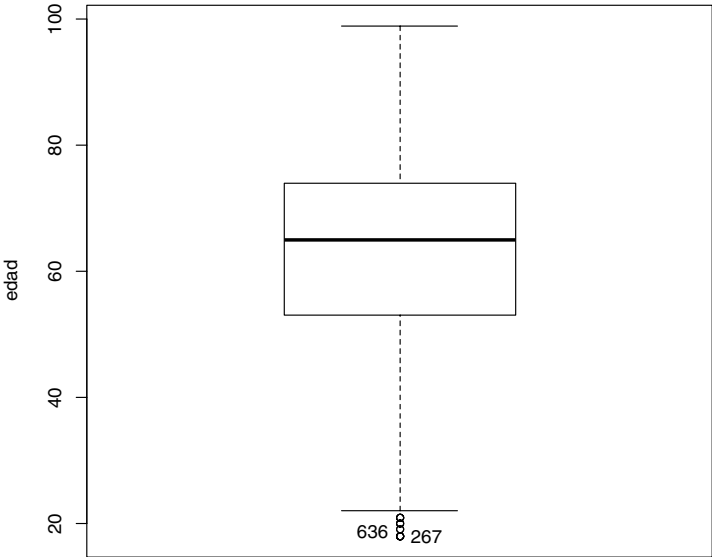


Figura nº 26: Diagrama de cajas de la variable edad.

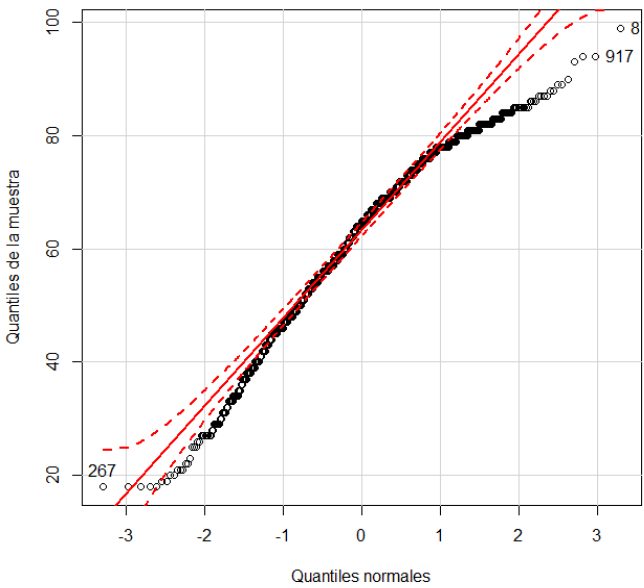


Figura nº 27: Gráfica cuantil-cuantil para el análisis visual de la normalidad en la variable edad.

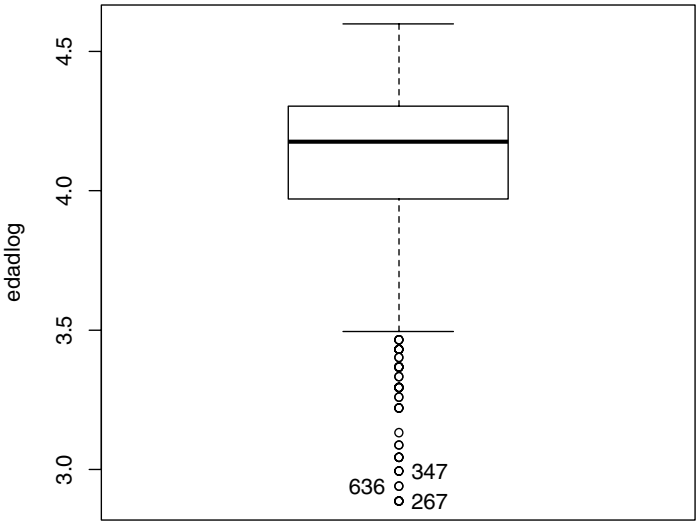


Figura nº 28: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la edad.

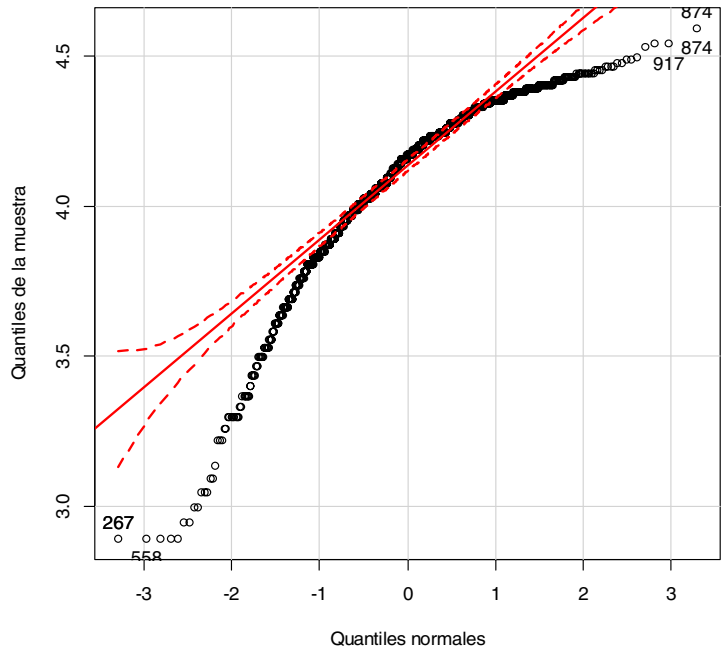


Figura nº 29: Gráfica cuantil-cuantil para el análisis visual de la normalidad en la variable logaritmo natural de la edad.

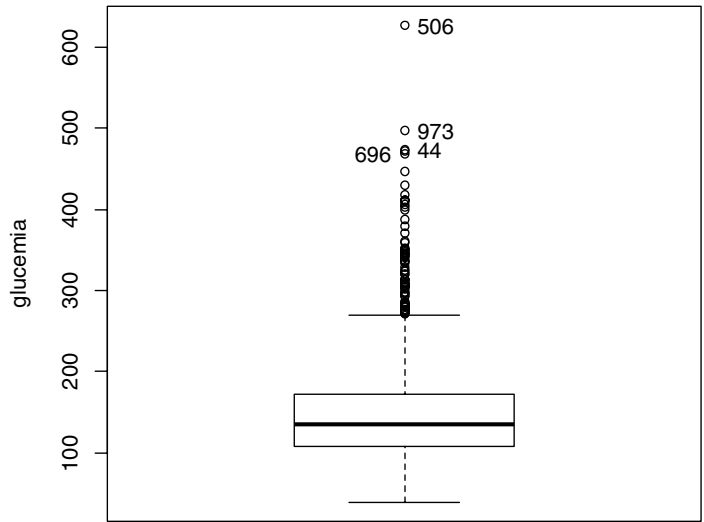


Figura nº 30: Diagrama de cajas de la variable glucemia (mg/dl).

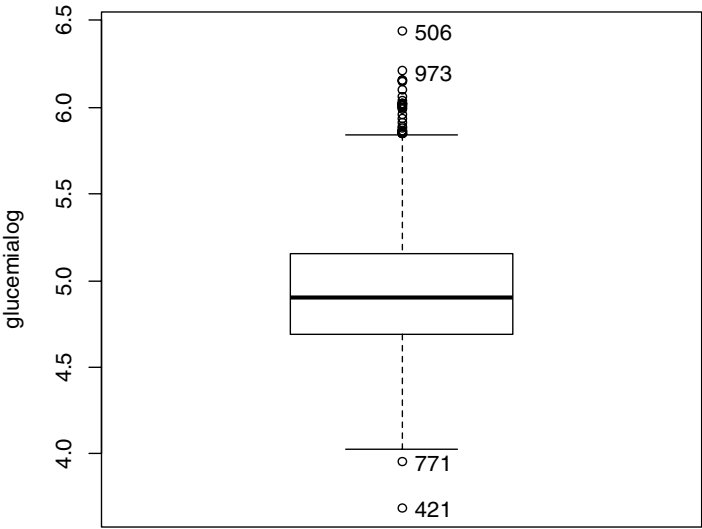


Figura nº 31: Diagrama de cajas de la variable logarito natural de la glucemia (mg/dl).

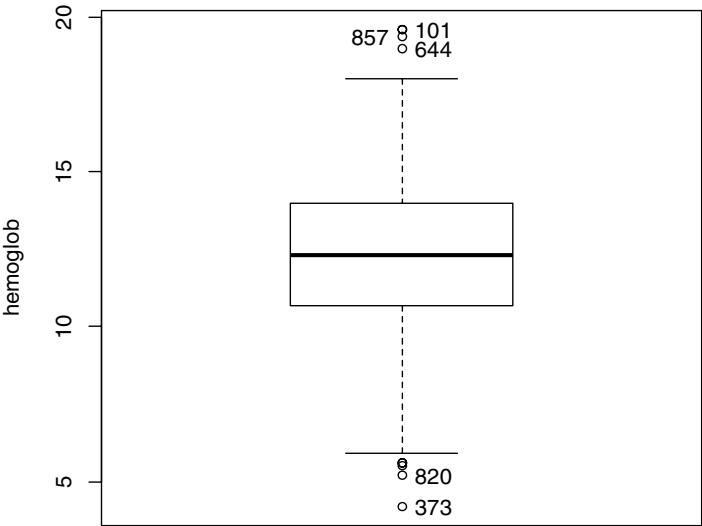


Figura nº 32: Diagrama de cajas de la variable hemoglobina (g/dl).

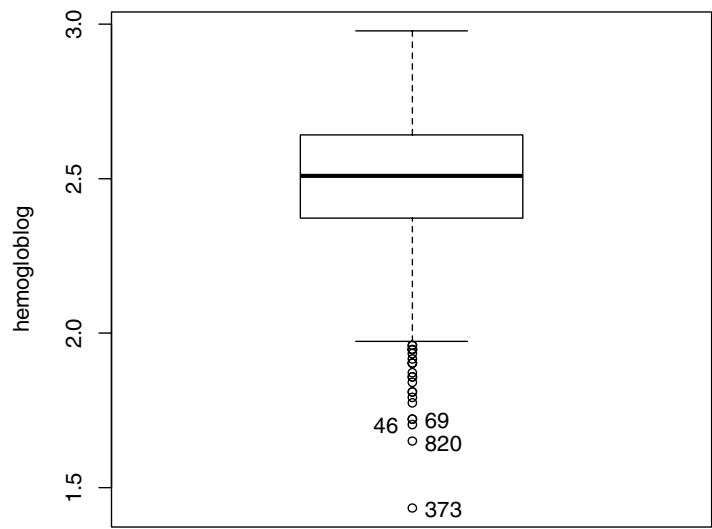


Figura nº 33: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la hemoglobina.

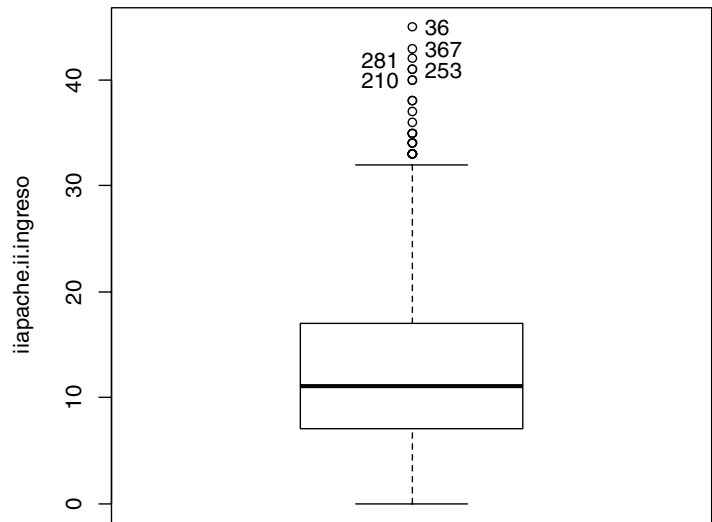


Figura nº 34: Diagrama de cajas de la variable APACHE II al ingreso.

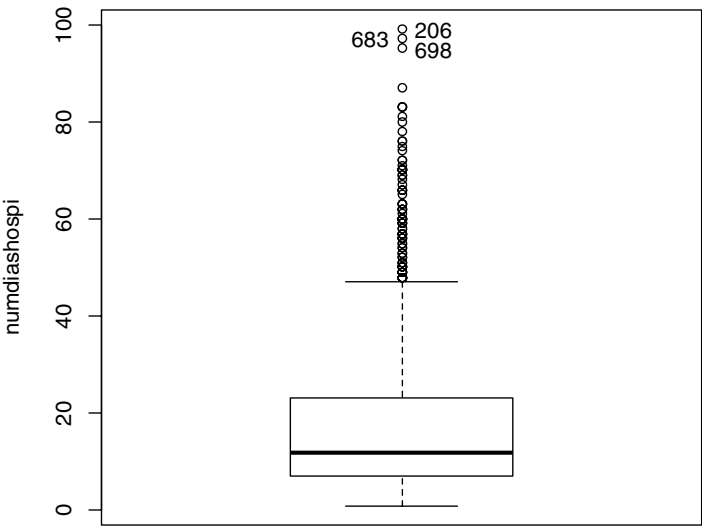


Figura nº 35: Diagrama de cajas de la variable números de días de ingreso en el hospital.

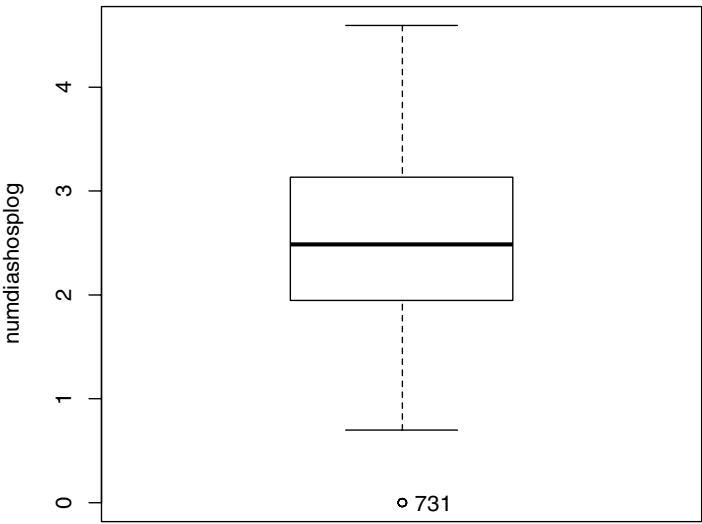


Figura nº 36: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural del número de días de ingreso en el hospital.

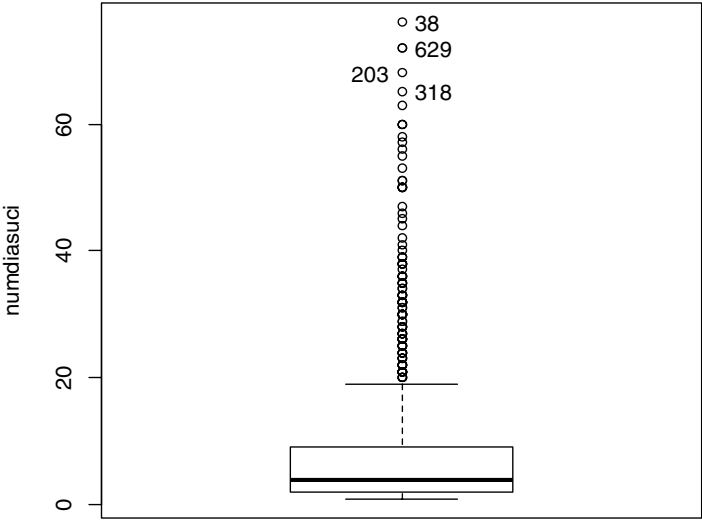


Figura nº 37: Diagrama de cajas de la variable número de días de ingreso en la UCI.

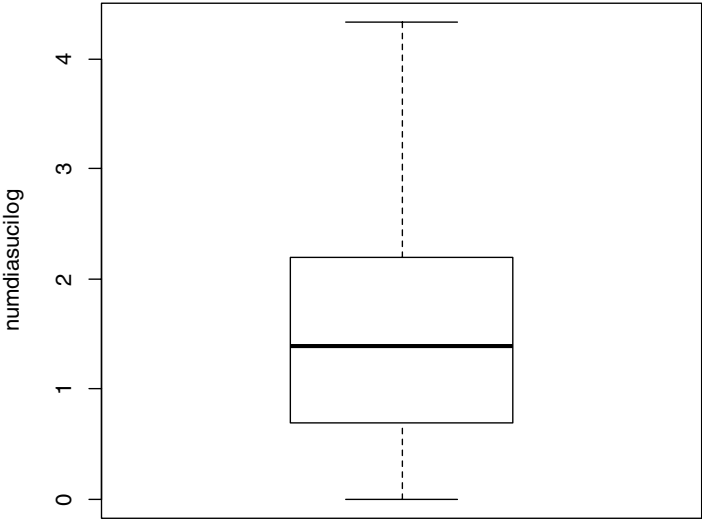


Figura nº 38: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural del número de ingresos en la UCI.

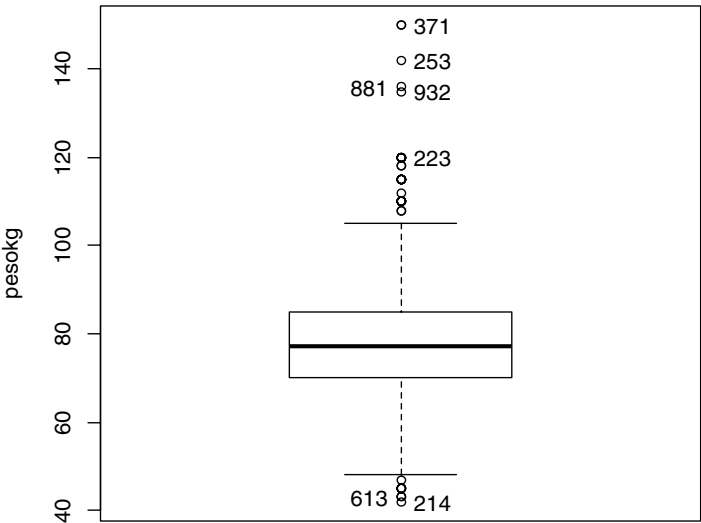


Figura n° 39: Diagrama de cajas de la variable peso (Kg.).

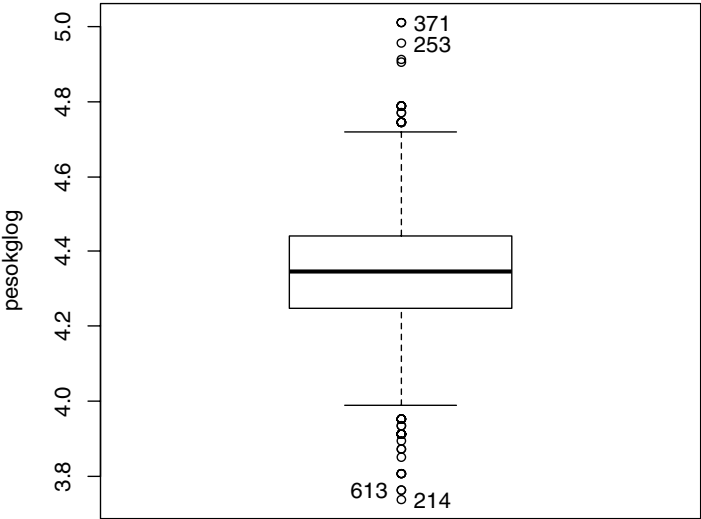


Figura n° 40: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural del peso (Kg.).

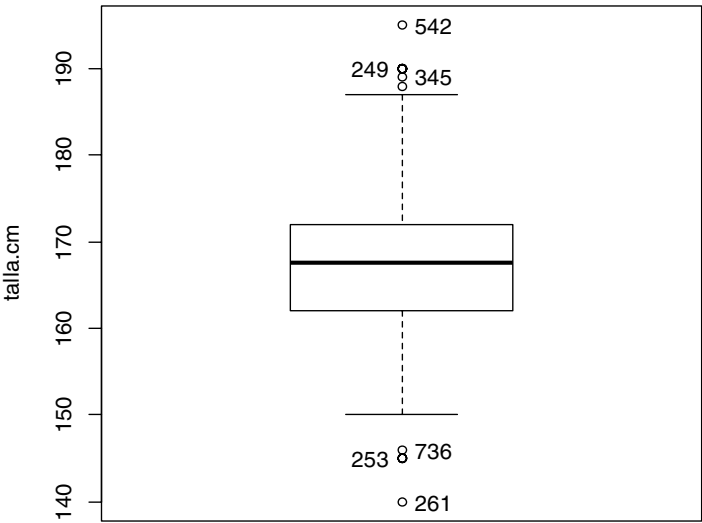


Figura nº 41: Diagrama de cajas de la variable talla (cm.).

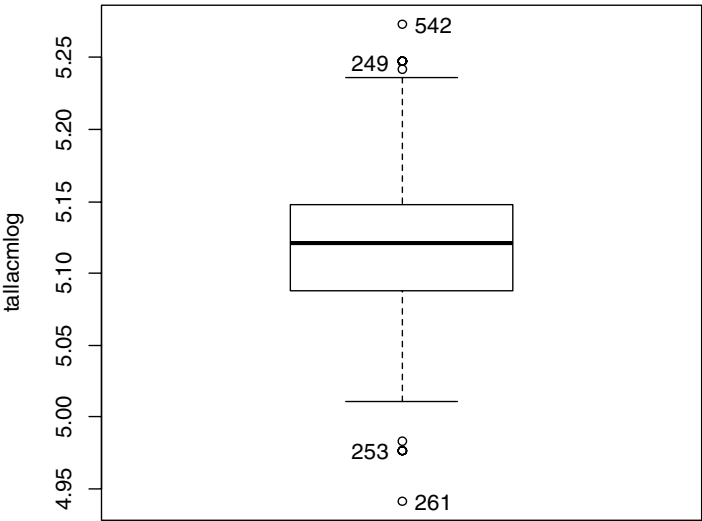


Figura nº 42: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural de la talla (cm.).

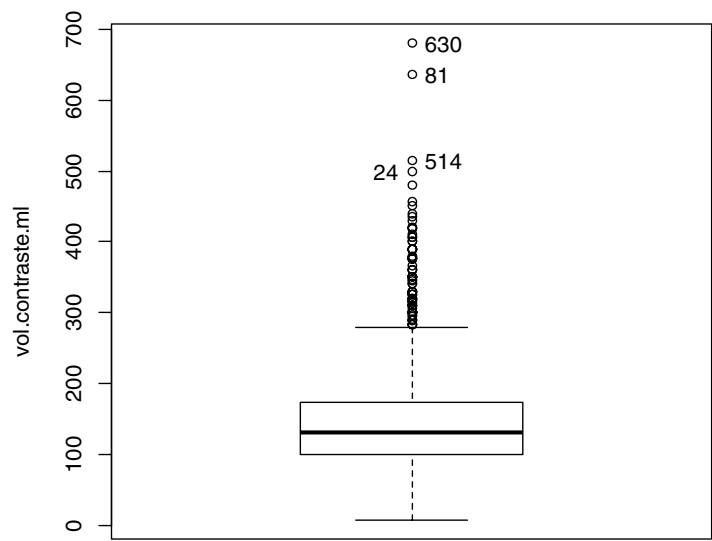


Figura nº 43: Diagrama de cajas de la variable volumen (ml.) de contraste administrado.

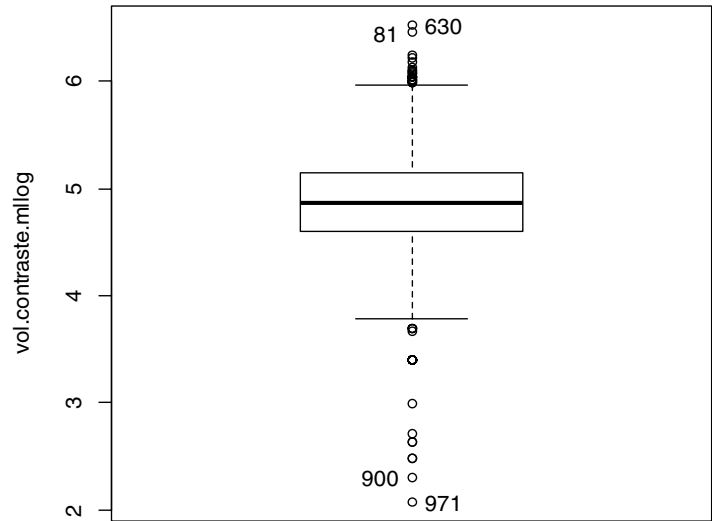


Figura nº 44: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural del volumen (ml.) de contraste administrado.

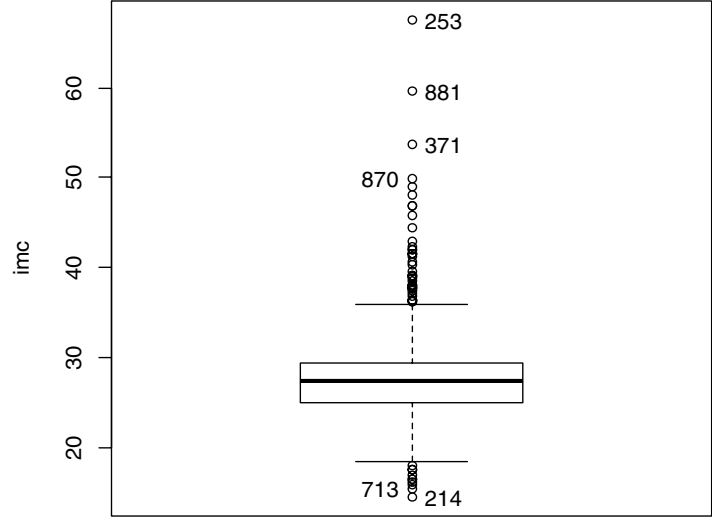


Figura nº 45: Diagrama de cajas de la variable IMC (Índice de Masa Muscular): $\text{peso}/(\text{talla (cm.)})^2$.

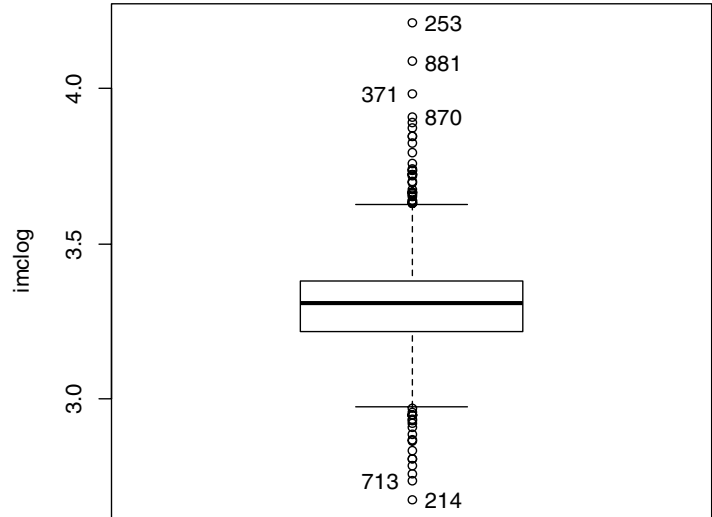


Figura nº 46: Diagrama de cajas de la variable logaritmo natural del IMC.

VI.iii Variables Categóricas

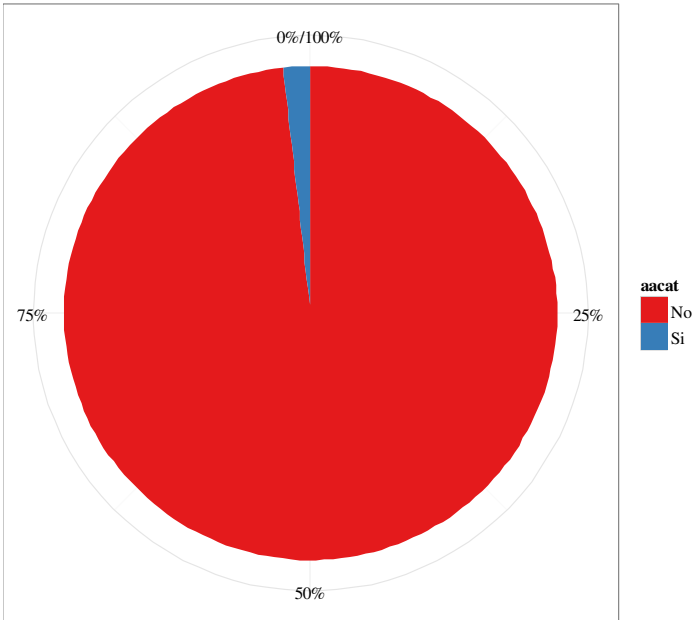


Figura nº 47: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con Aminoglucósidos.

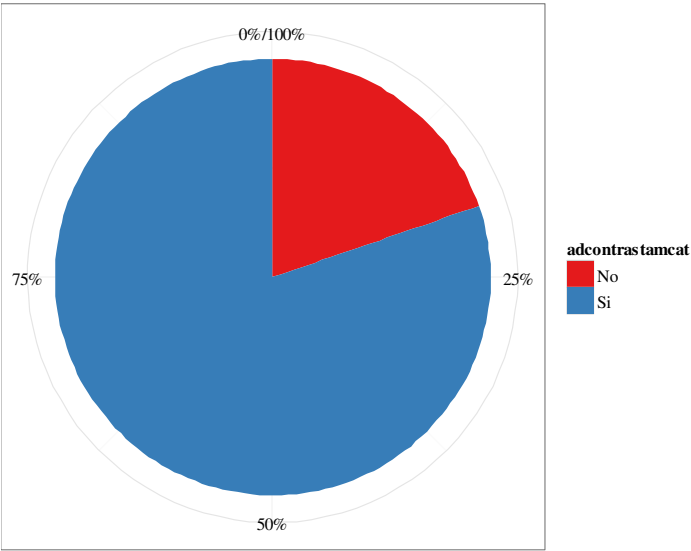


Figura nº 48: Gráfica de sectores de la variable TAM (tensión arterial media) mayor de 70 mmHg.

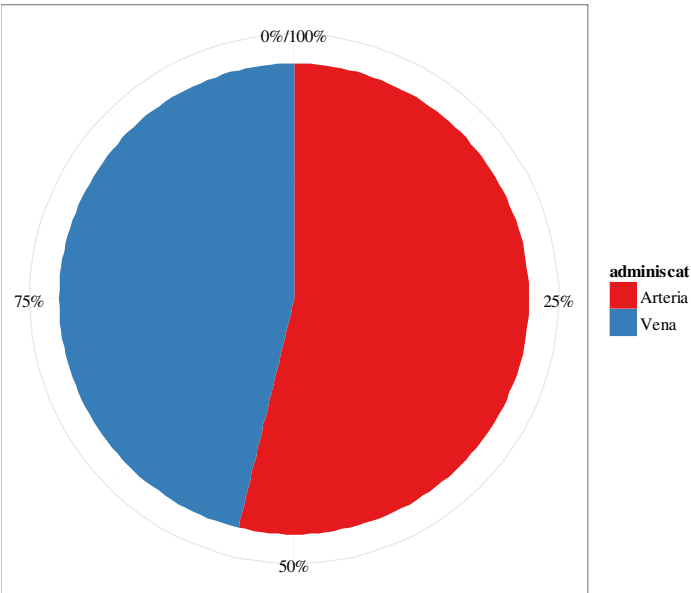


Figura nº 49: Gráfica de sectores de la variable vía de administración del contraste.

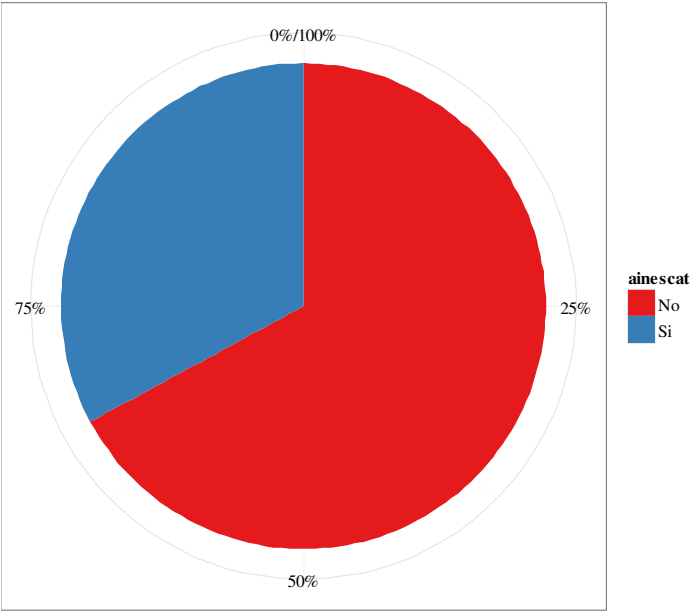


Figura nº 50: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con AINES.

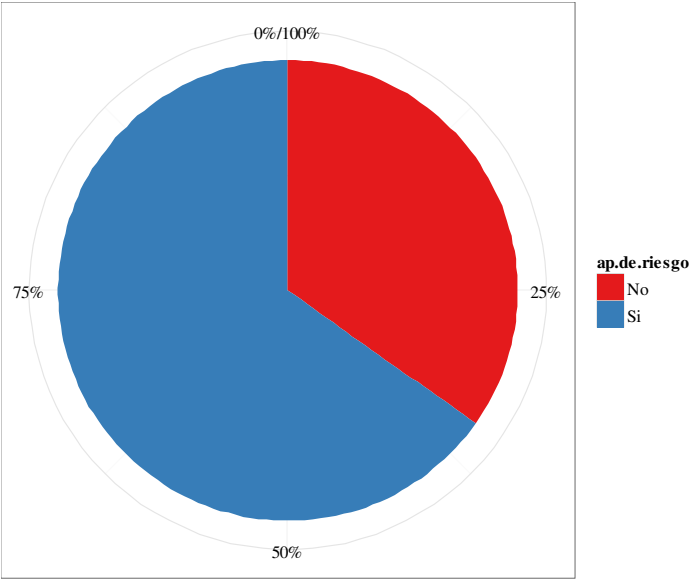


Figura nº 51: Gráfica de sectores de la variable Antecedentes Personales (AP) de riesgo.

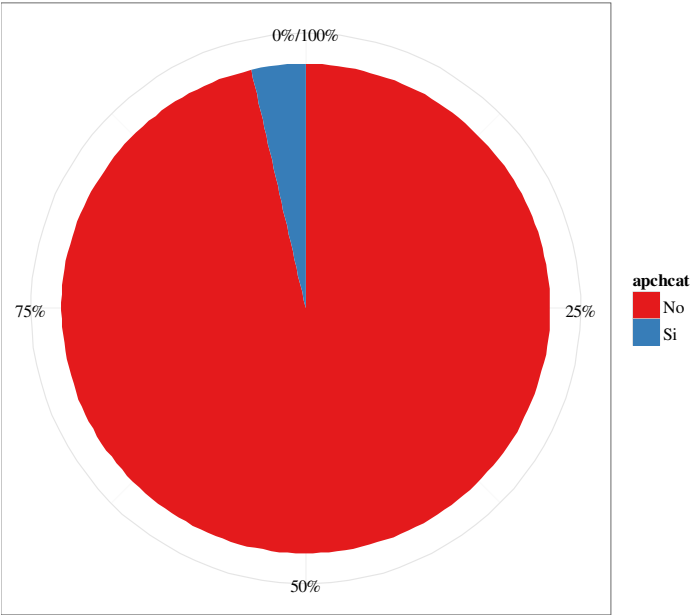


Figura nº 52: Gráfica de sectores de la variable AP de cirrosis hepática.

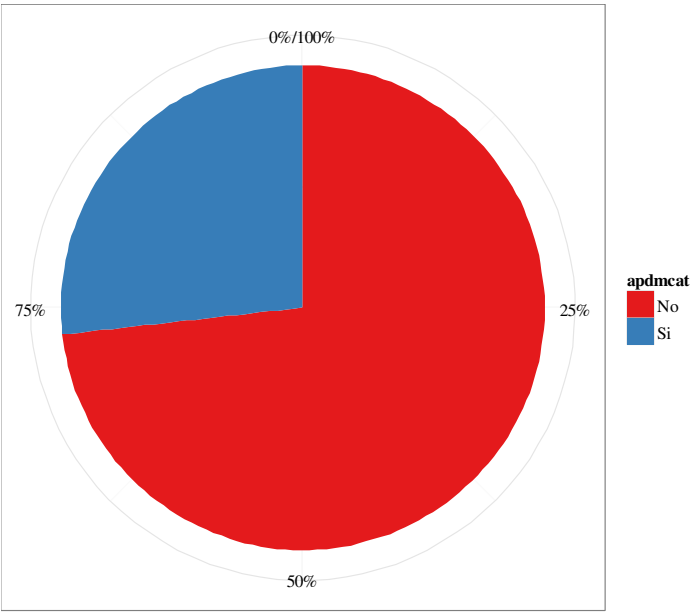


Figura nº 53: Gráfica de sectores de la variable AP de Diabetes Mellitus.

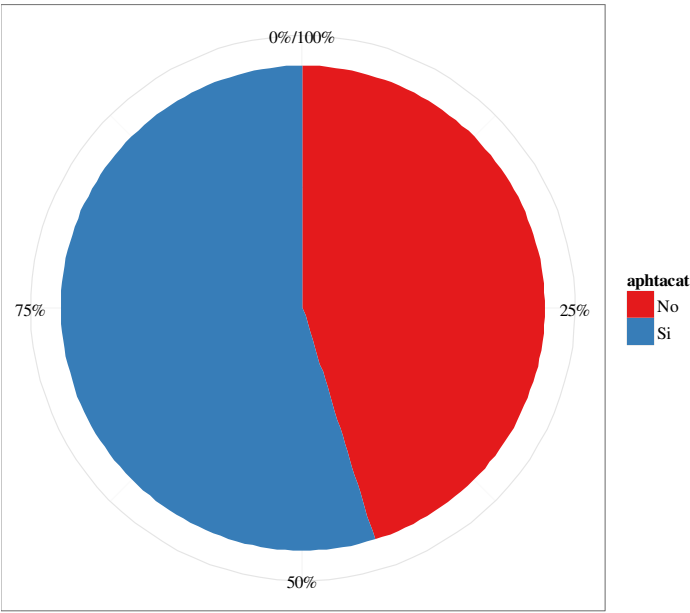


Figura nº 54: Gráfica de sectores de la variable AP Hipertensión Arterial.

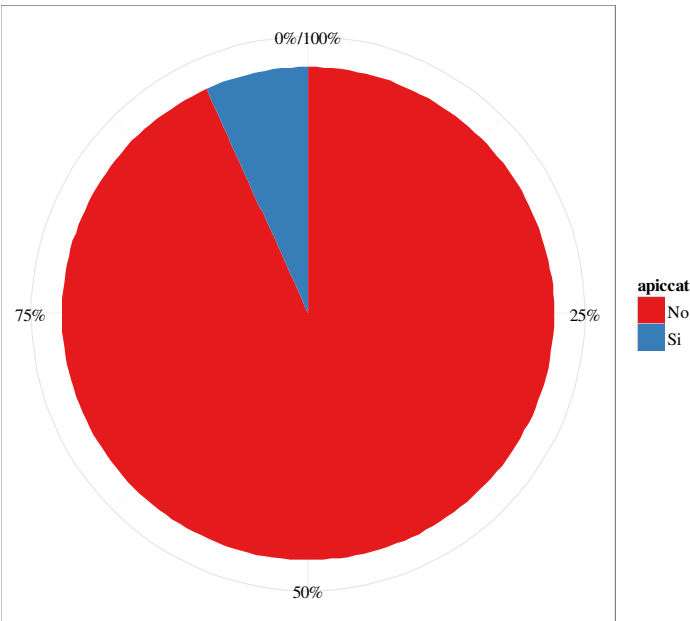


Figura nº 55: Gráfica de sectores de la variable AP Insuficiencia Cardiaca.

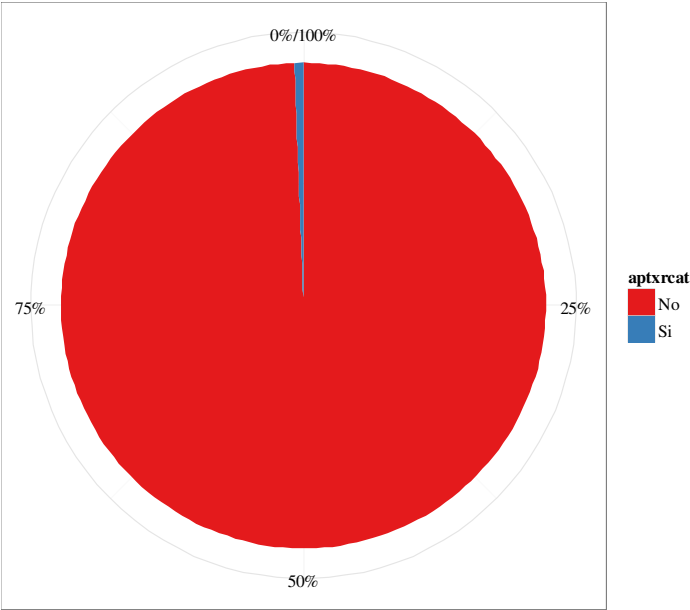


Figura nº 56: Gráfica de sectores de la variable AP de Transplante Renal.

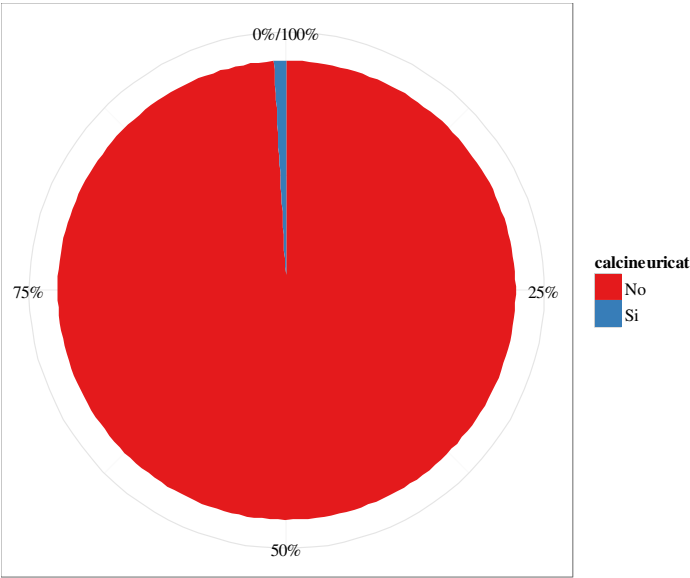


Figura nº 57: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con calcineuríticos.

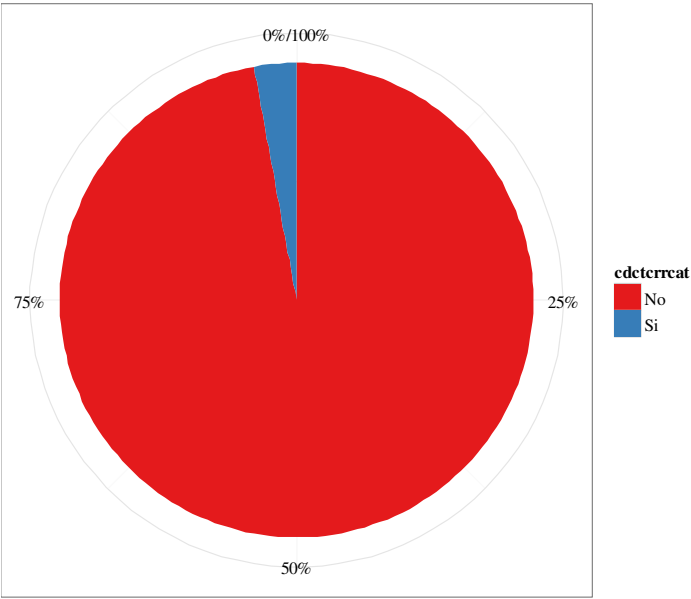


Figura nº 58: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con TCRR cuando se administra el contraste.

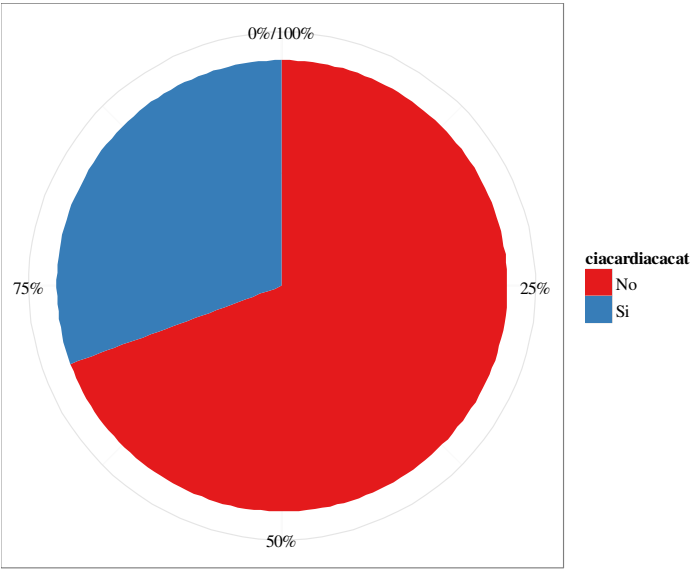


Figura nº 59: Gráfica de sectores de la variable disponibilidad de cirugía cardíaca.

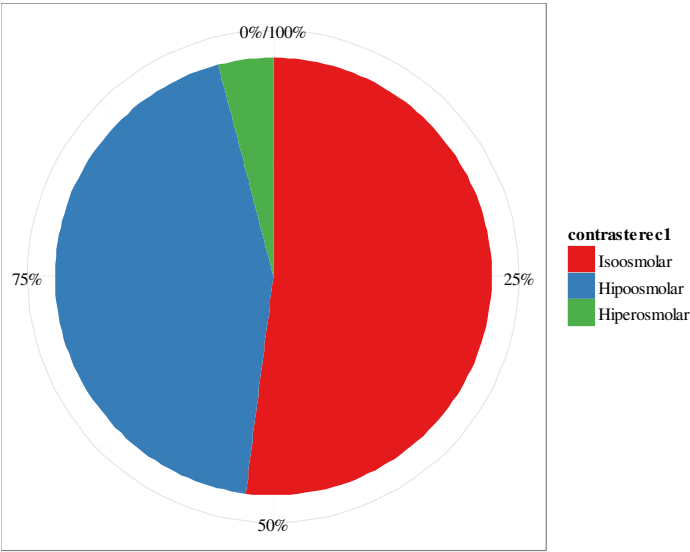


Figura nº 60: Gráfica de sectores de la variable tipo de contraste.

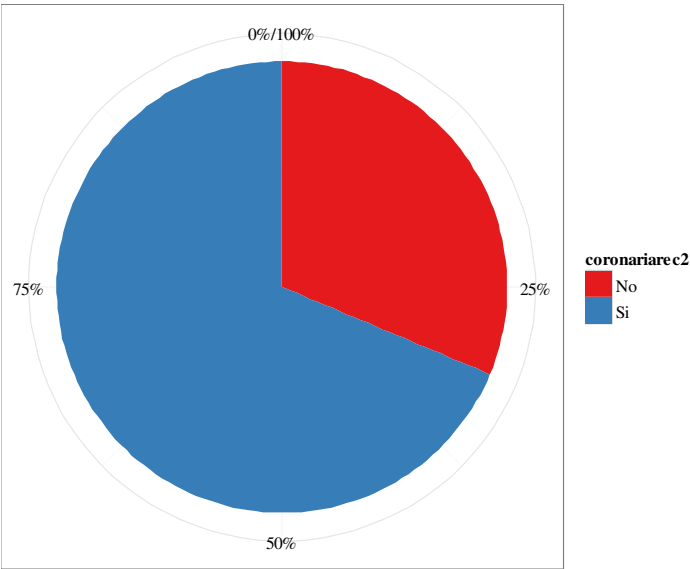


Figura nº 61: Gráfica de sectores de la variable disponibilidad de Unidad de Coronaria.

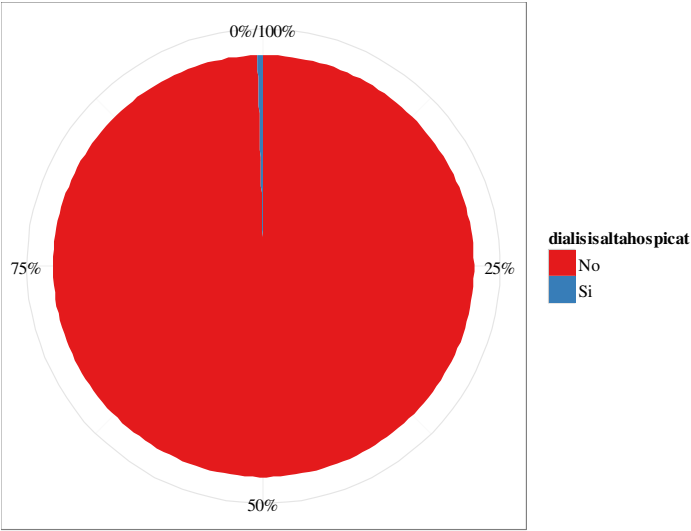


Figura nº 62: Gráfica de sectores de la variable necesidad de diálisis al alta hospitalaria.

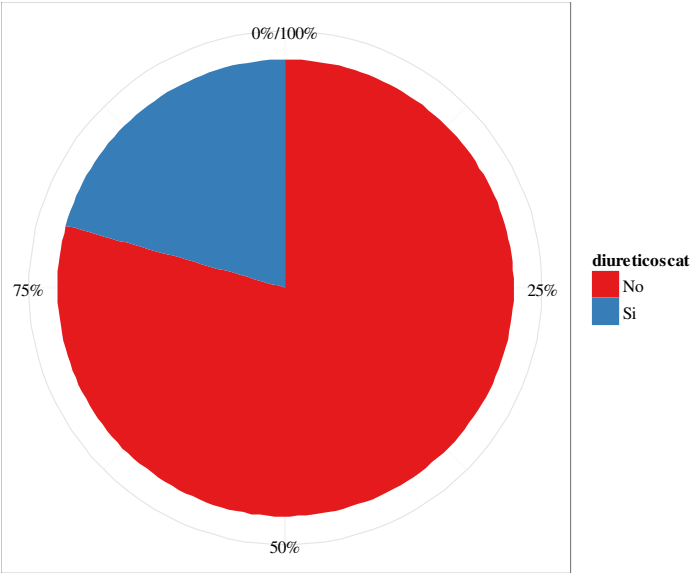


Figura nº 63: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con diuréticos.

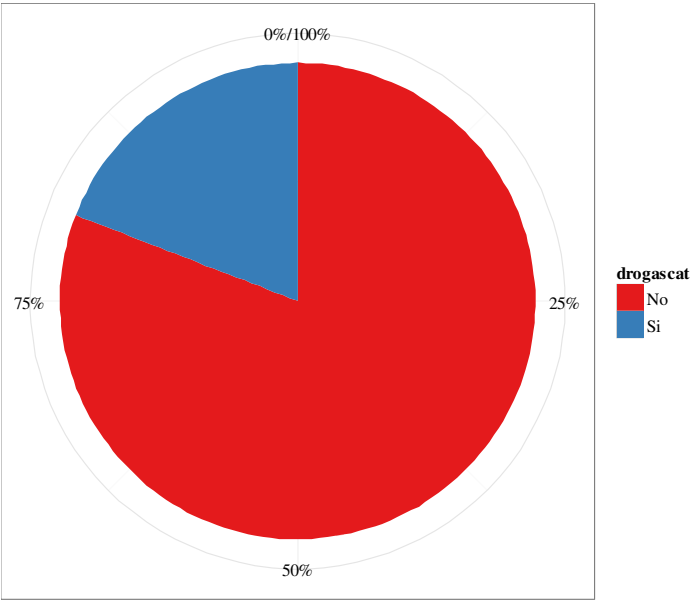


Figura nº 64: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con fármacos vasoactivos.

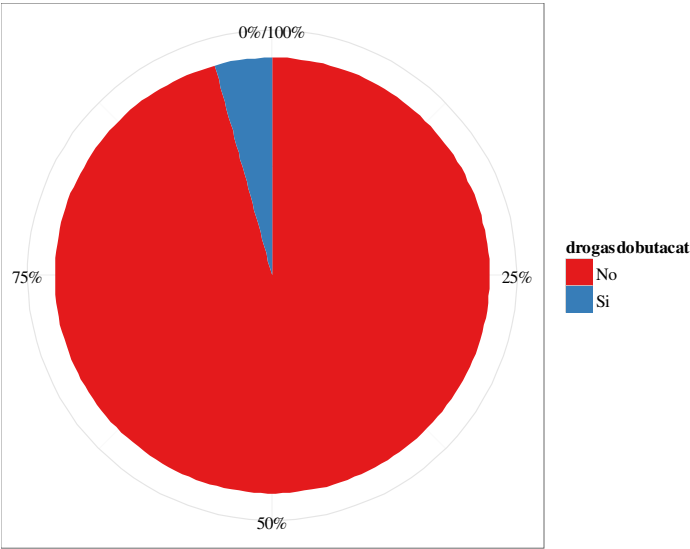


Figura nº 65: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con Dobutamina.

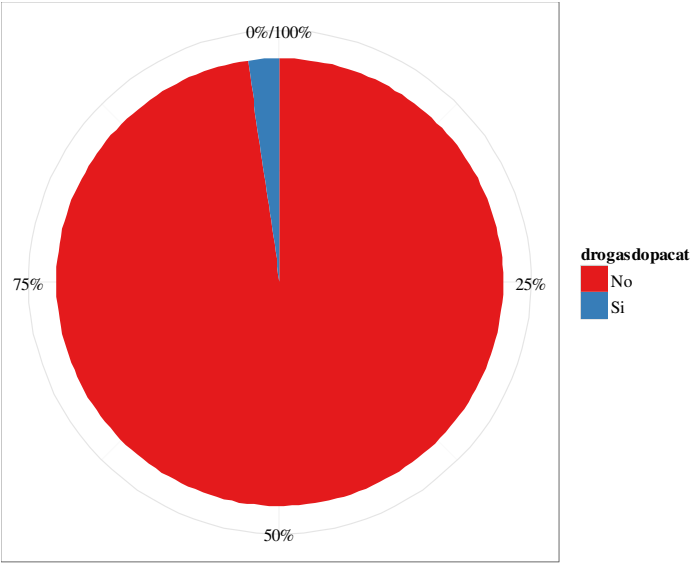


Figura nº 66: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con Dopamina.

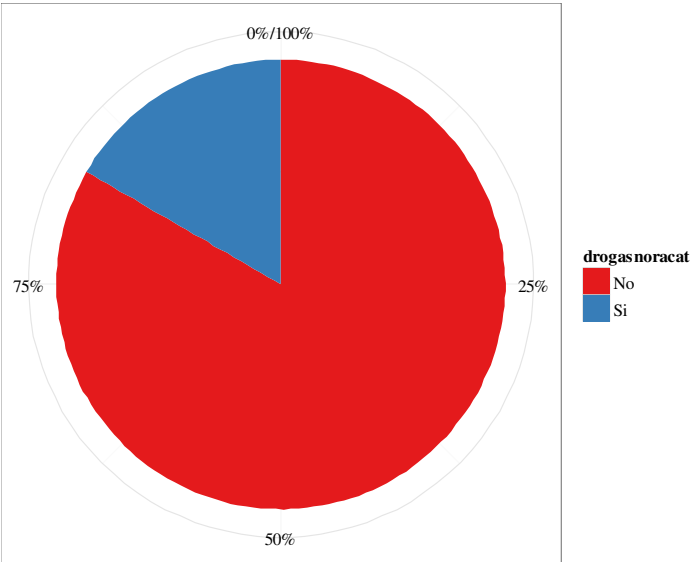


Figura nº 67: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con Noradrenalina.

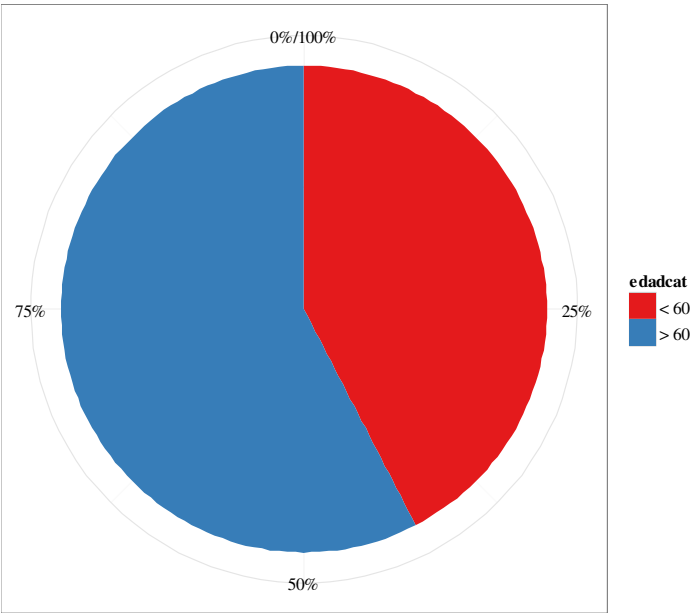


Figura nº 68: Gráfica de sectores de la variable edad, categorizada en igual o menos de 60 años o mayor de 60 años.

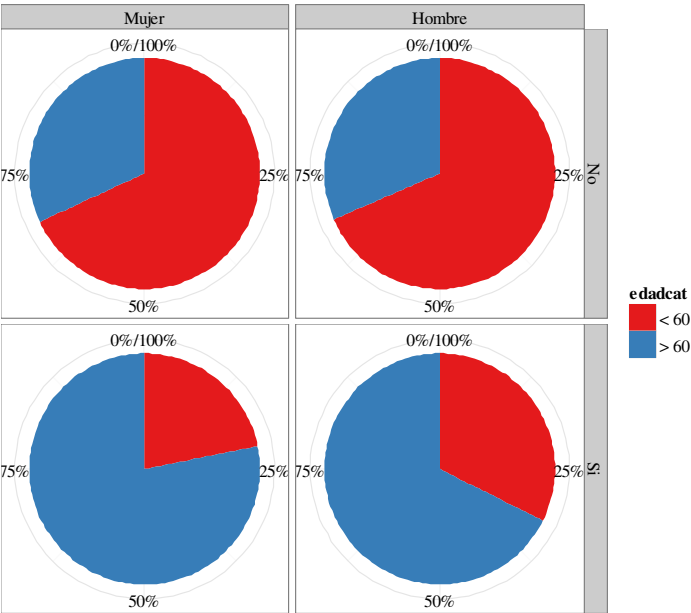


Figura nº 69: Gráfica de sectores de la variable edad (mayores de 60 años) y género.

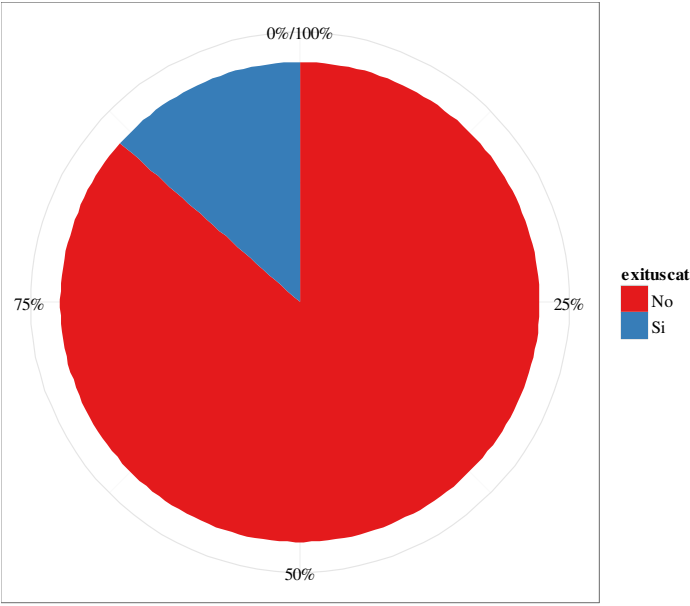


Figura nº 70: Gráfica de sectores de la variable Exitus.

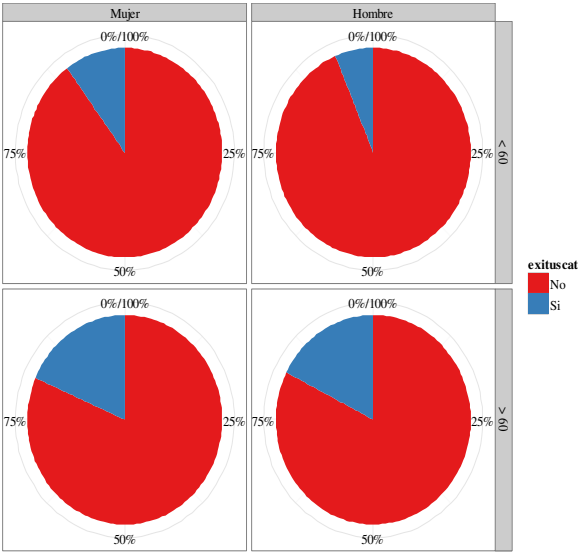


Figura nº 71: Gráfica de sectores de la variable exitus, edad y género.

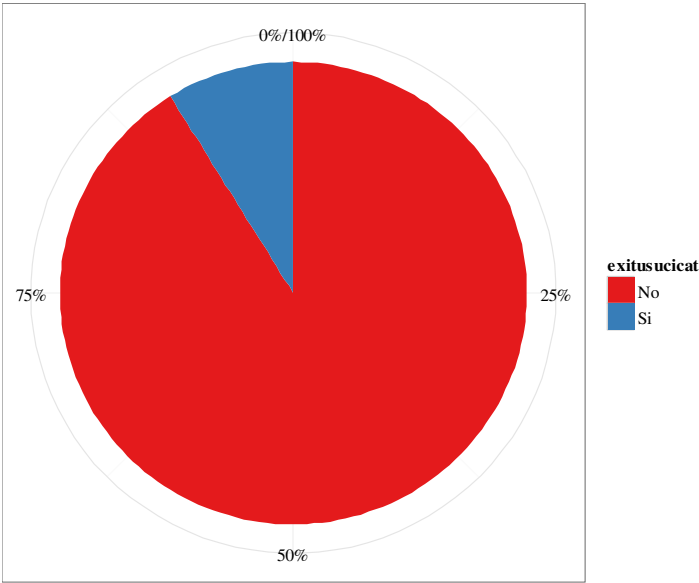


Figura nº 72: Gráfica de sectores de la variable Exitus en UCI.

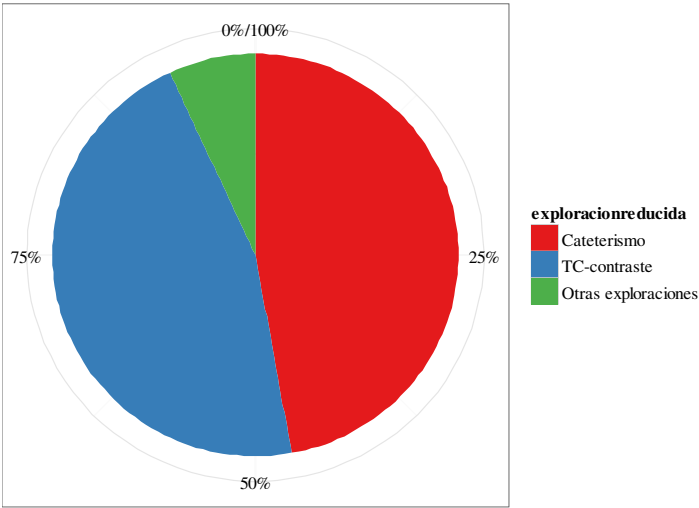


Figura nº 73: Gráfica de sectores de la variable exploración realizada: cateterismo, TC u otras.

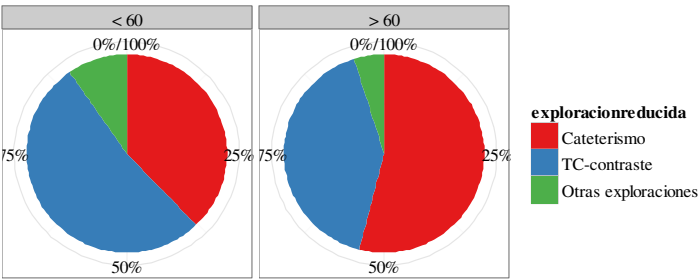


Figura nº 74: Gráfica de sectores de la variable exploración realizada (cateterismo, TC u otras) y edad (mayor de 60 años).

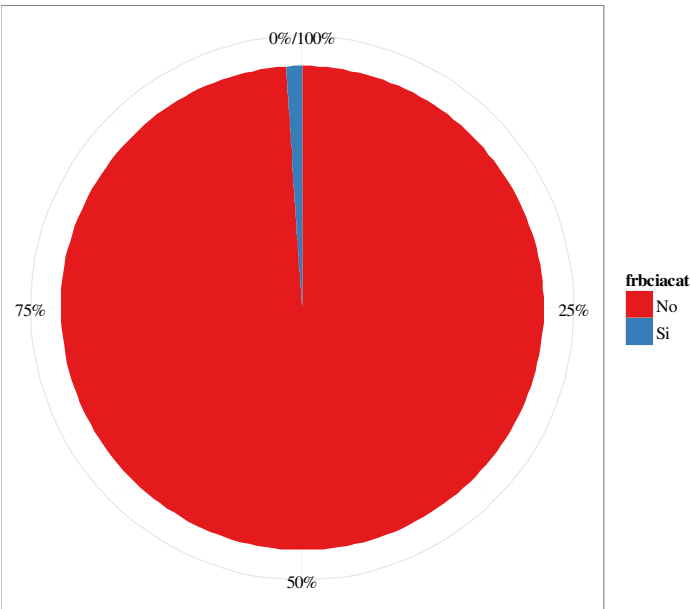


Figura nº 75: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con BCIA.

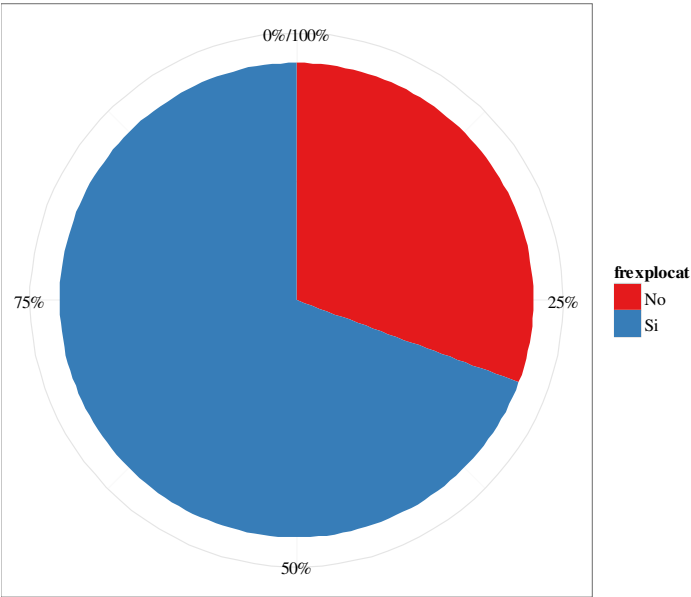


Figura nº 76: Gráfica de sectores de la variable presencia de factores de riesgo (FR) en el momento de la exploración.

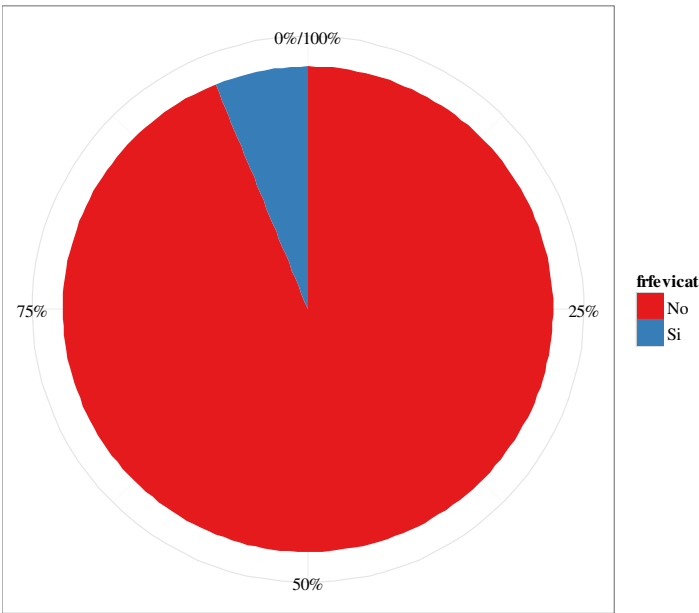


Figura nº 77: Gráfica de sectores de la variable FR Fracción de eyección del VI <30%.

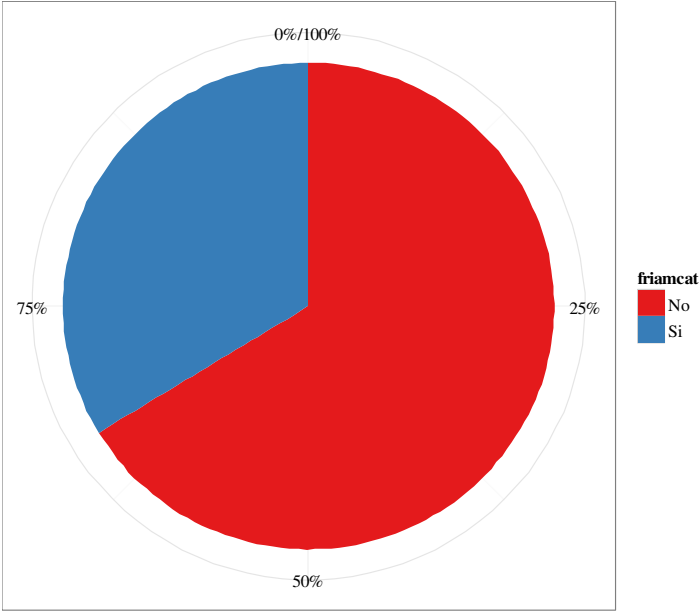


Figura n° 78: Gráfica de sectores de la variable FR IAM.

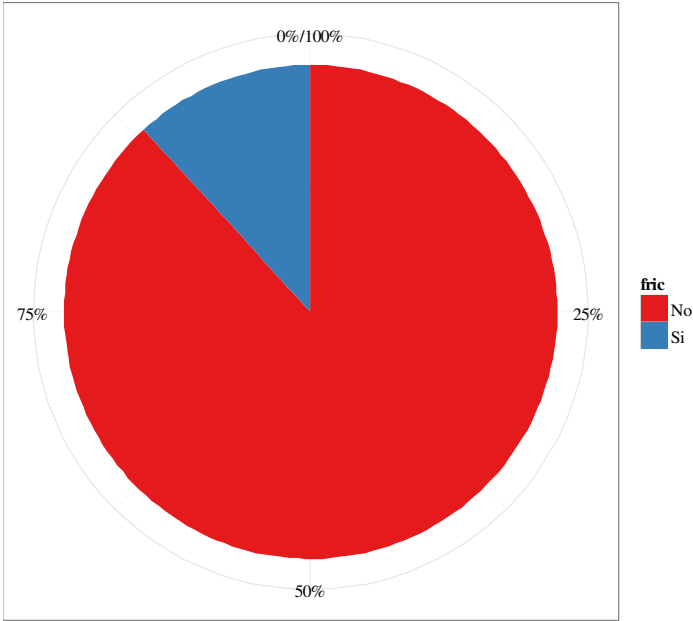


Figura n° 79: Gráfica de sectores de la variable FR Insuficiencia cardiaca.

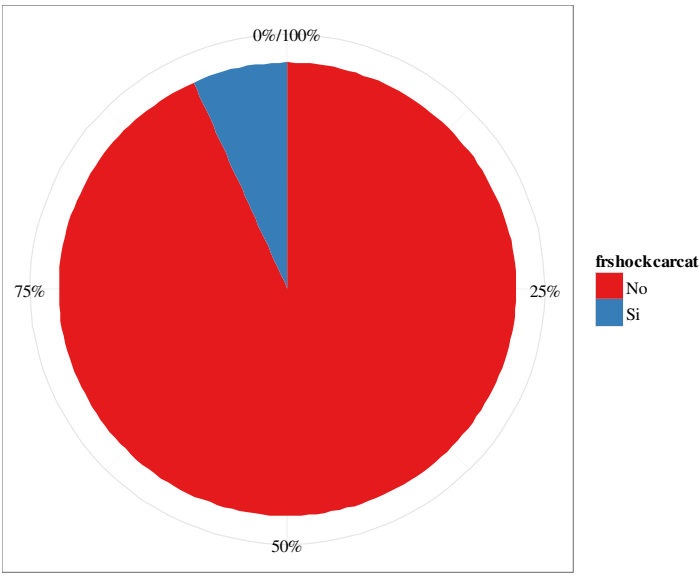


Figura n° 80: Gráfica de sectores de la variable FR shock cardiogénico.

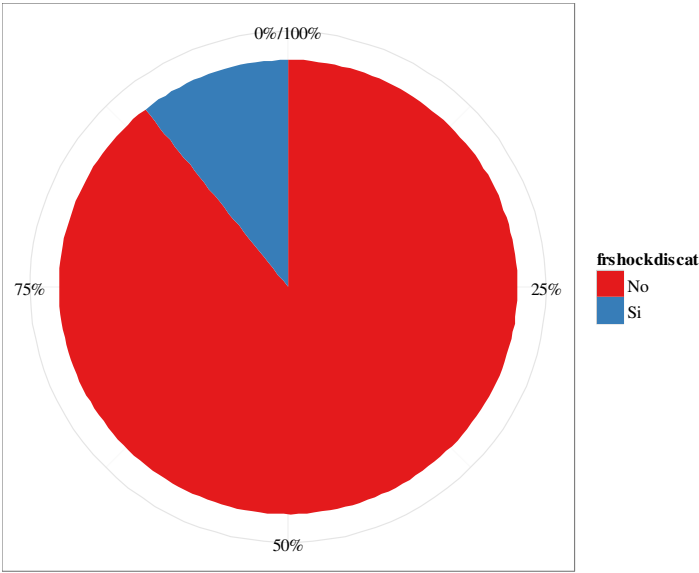


Figura n° 81: Gráfica de sectores de la variable factores FR shock distributivo.

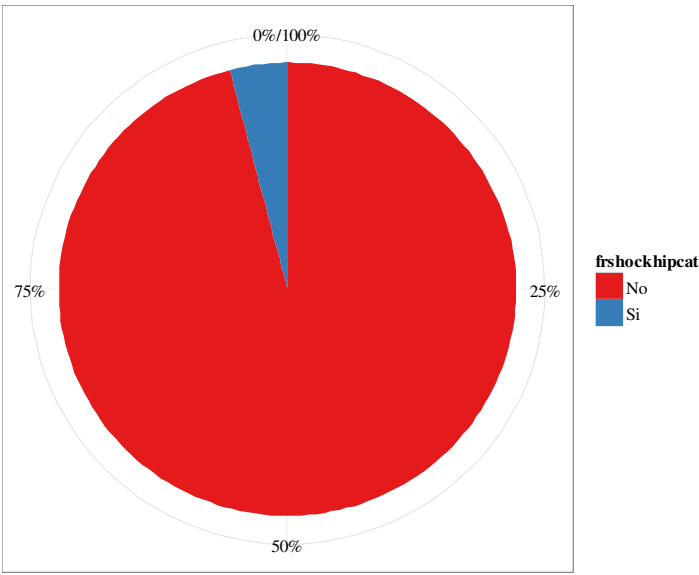


Figura nº 82: Gráfica de sectores de la variable FR shock hipovolémico.

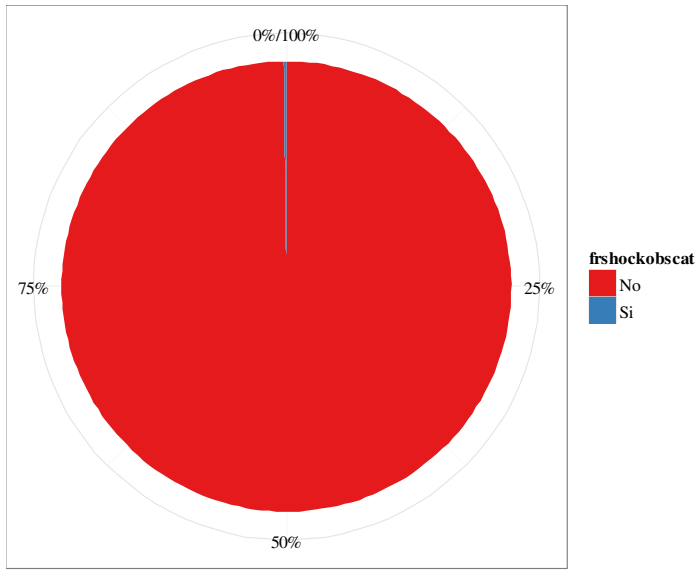


Figura nº 83: Gráfica de sectores de la variable FR shock obstructivo.

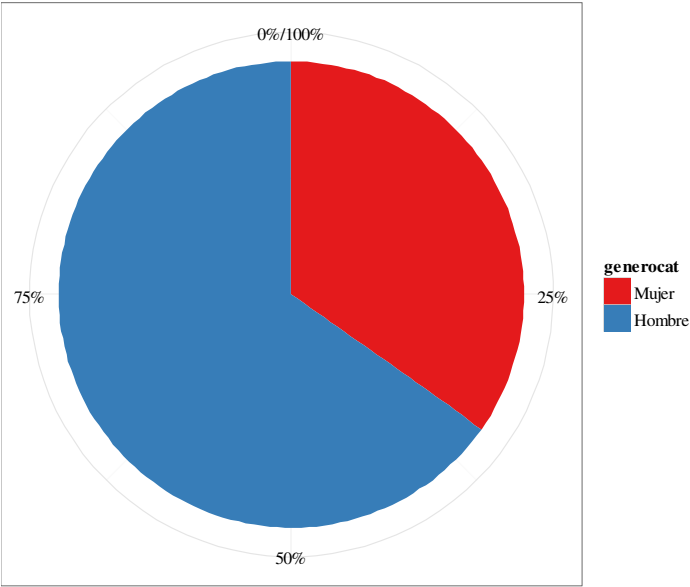


Figura nº 84: Gráfica de sectores de la variable género.

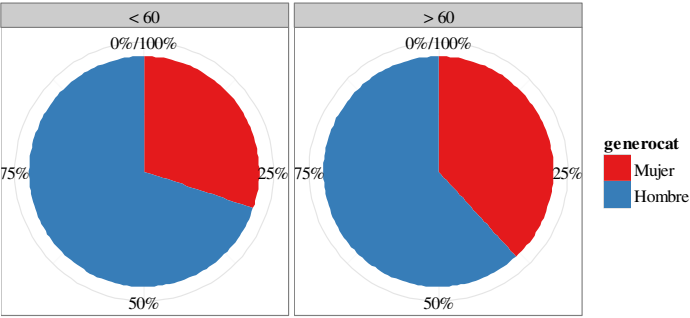


Figura nº 85: Gráfica de sectores de la variable género y edad (mayor de 60 años).

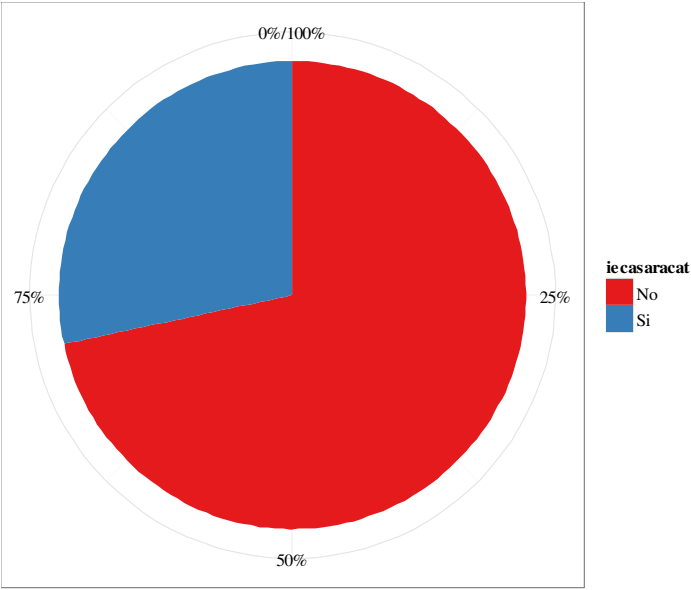


Figura nº 86: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con IECAs y/o ARA II.

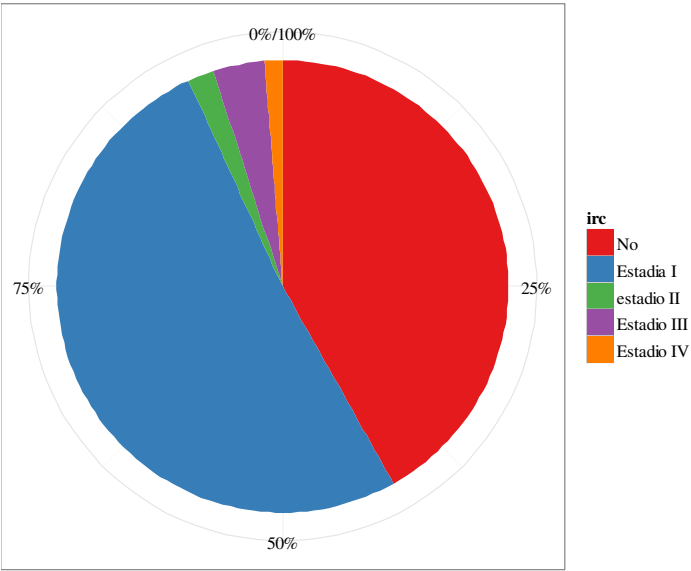


Figura nº 87: Gráfica de sectores de la variable IRC (insuficiencia renal crónica).

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

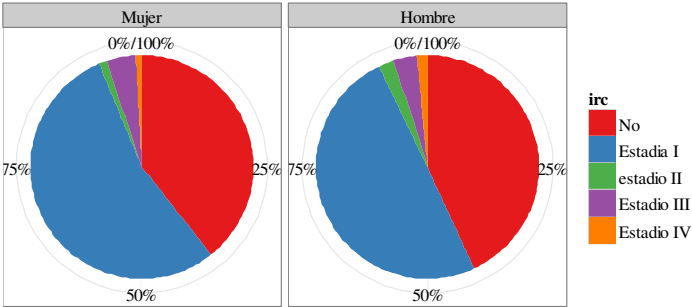


Figura nº 88: Gráfica de sectores de la variable IRC en función del género.

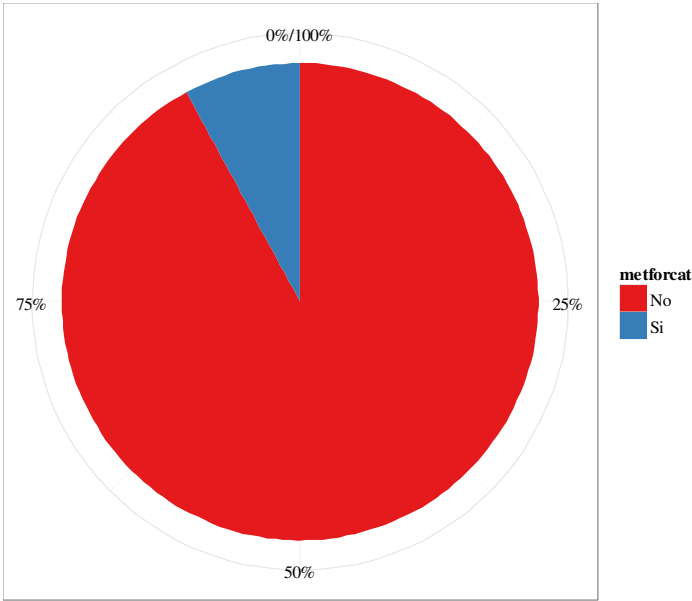


Figura nº 89: Gráfica de sectores de la variable tratamiento con metformina.

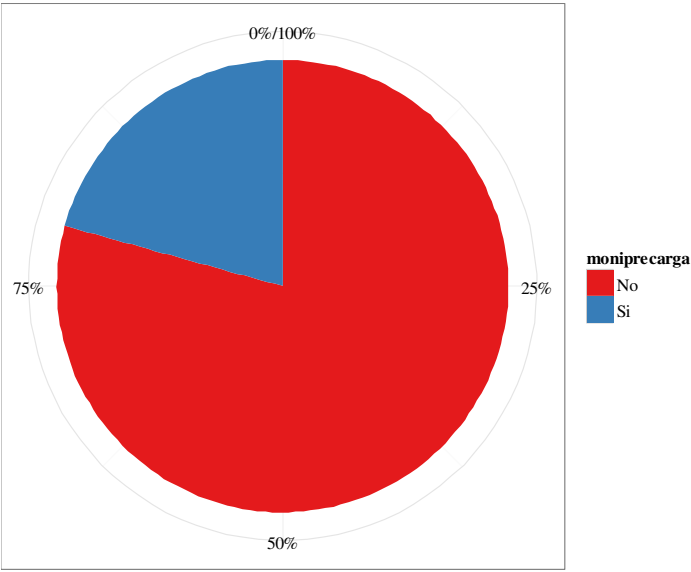


Figura nº 90: Gráfica de sectores de la variable monitorización de la precarga.

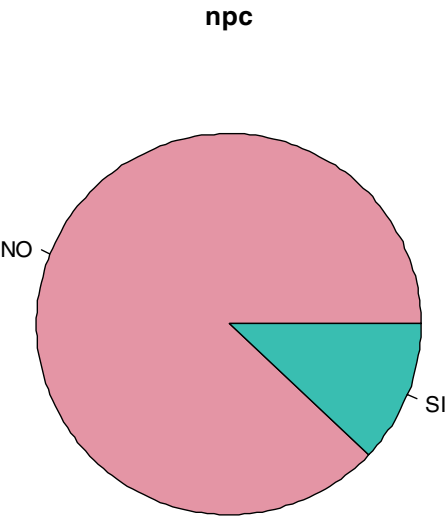


Figura nº 91: Gráfica de sectores de la variable Nefropatía por contraste (CIN).

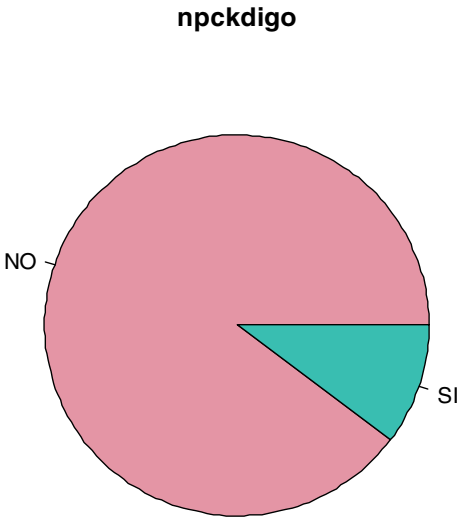


Figura nº 92: Gráfica de sectores de la variable CIN según definción de la KDIGO.

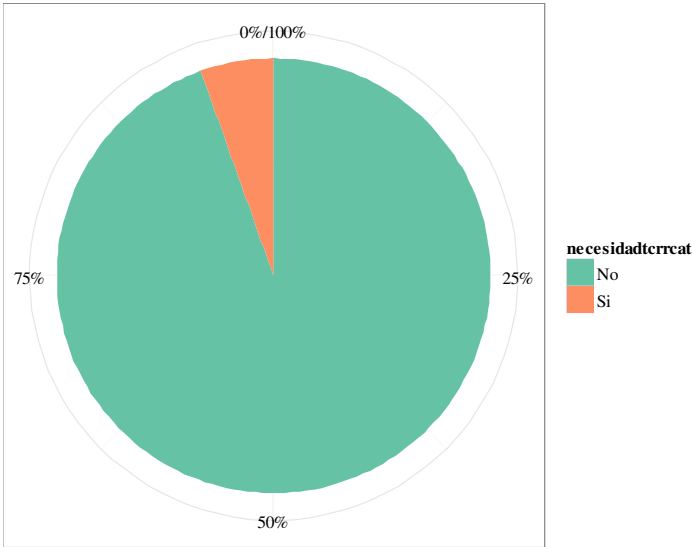


Figura nº 93: Gráfica de sectores de la variable necesidad de TCRR tras la administración del contraste.

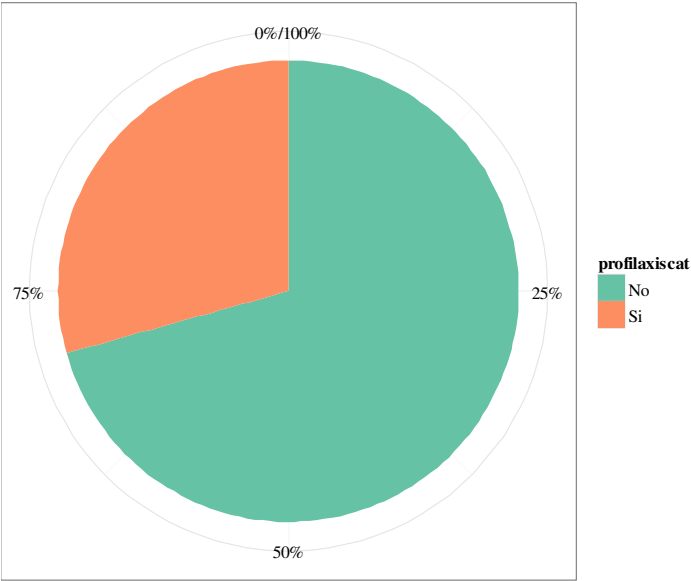


Figura nº 94: Gráfica de sectores de la variable realización de profilaxis.

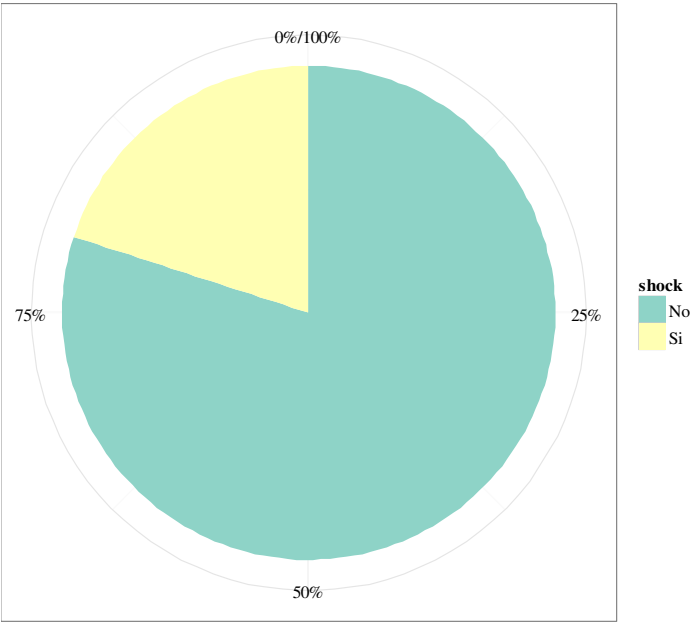


Figura nº 95: Gráfica de sectores de la variable FR shock.



Figura nº 96: Gráfica de sectores de la variable FR shock, género y edad (mayor de 60 años).

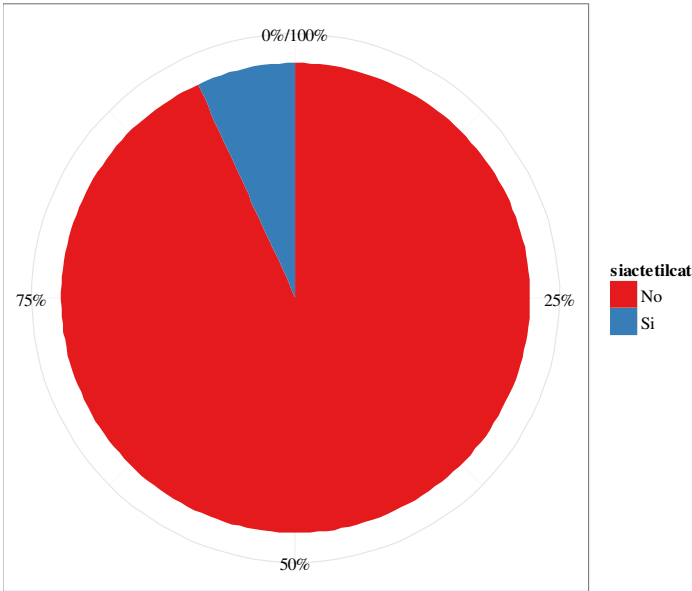


Figura nº 97: Gráfica de sectores de la variable realización de profilaxis con N-acetilcisteína.

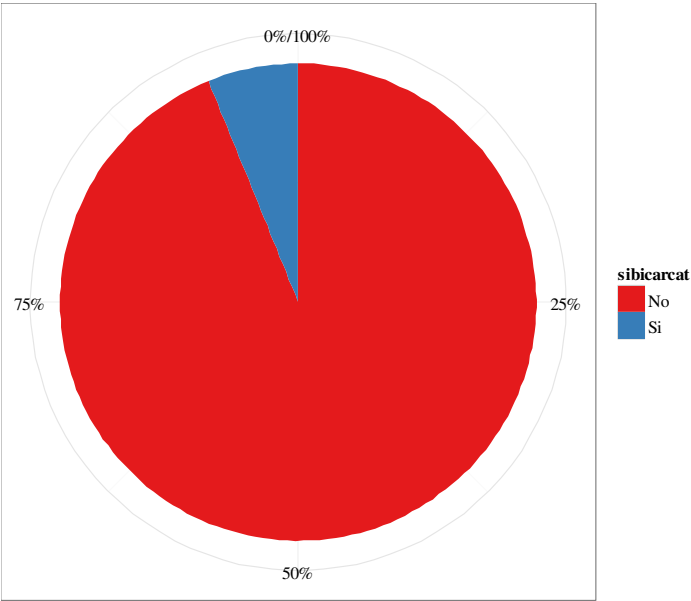


Figura nº 98: Gráfica de sectores de la variable realización de profilaxis con Bicarbonato.

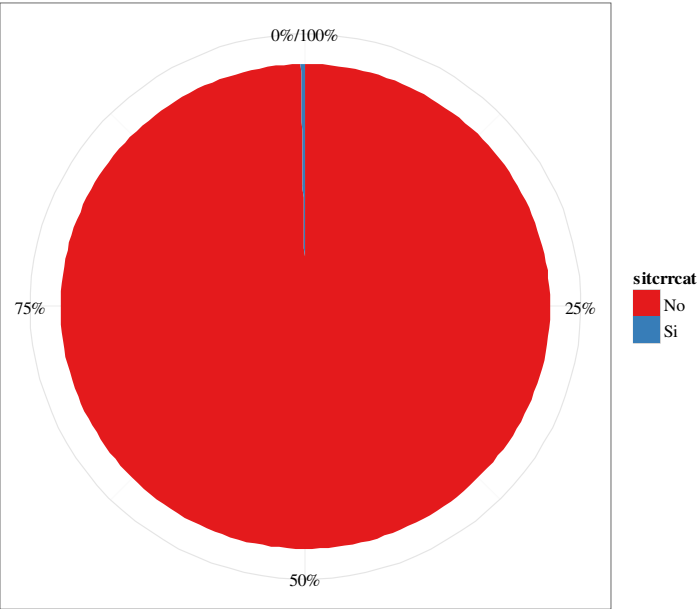


Figura nº 99: Gráfica de sectores de la variable realización de profilaxis con TCRR.

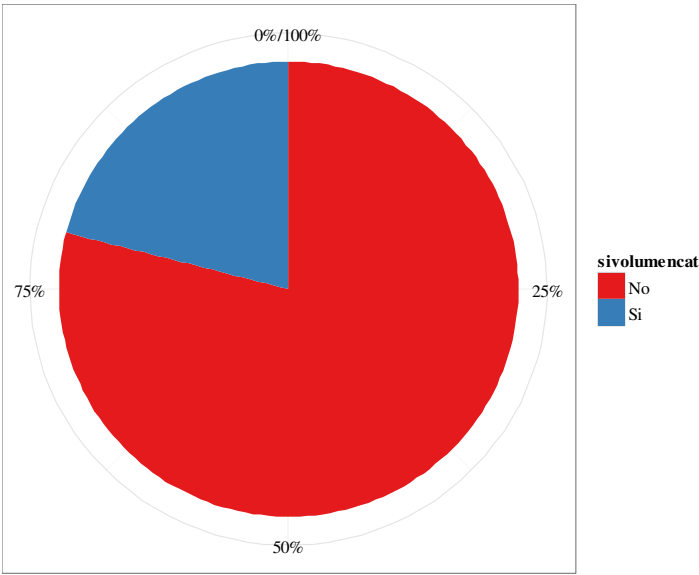


Figura nº 100: Gráfica de sectores de la variable realización de profilaxis con Volumen.

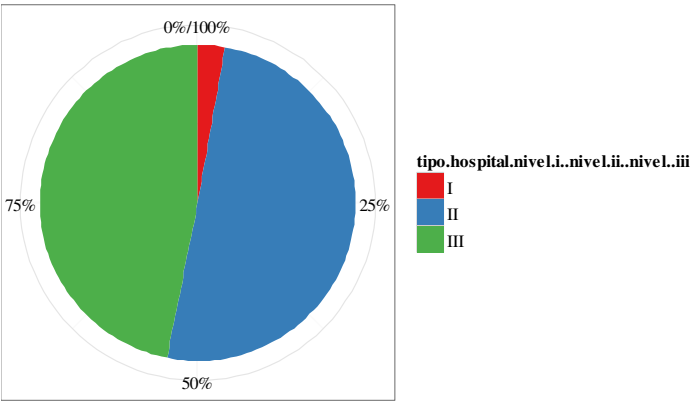


Figura nº 101: Gráfica de sectores de la variable tipo de hospital según el nivel hospitalario.

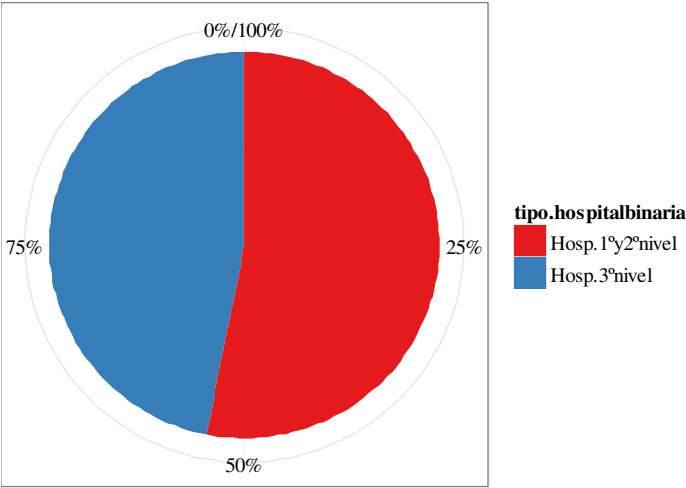


Figura nº 102: Gráfica de sectores de la variable nivel hospitalario: I y II o III.

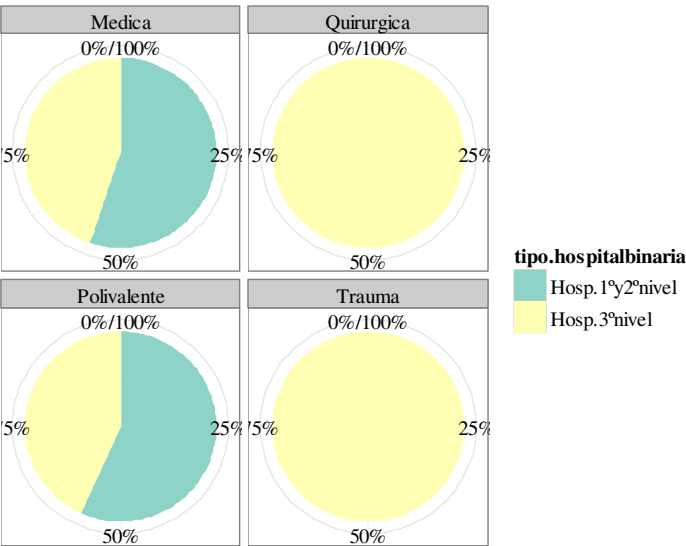


Figura nº 103: Gráfica de sectores de la variable tipo de UCI y nivel hospitalario.

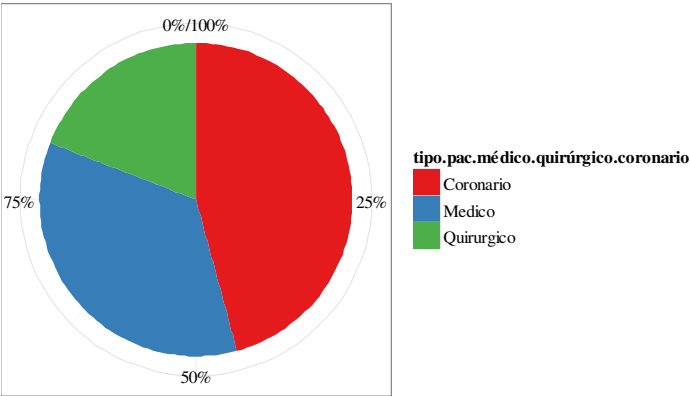


Figura nº 104: Gráfica de sectores de la variable tipo de paciente.

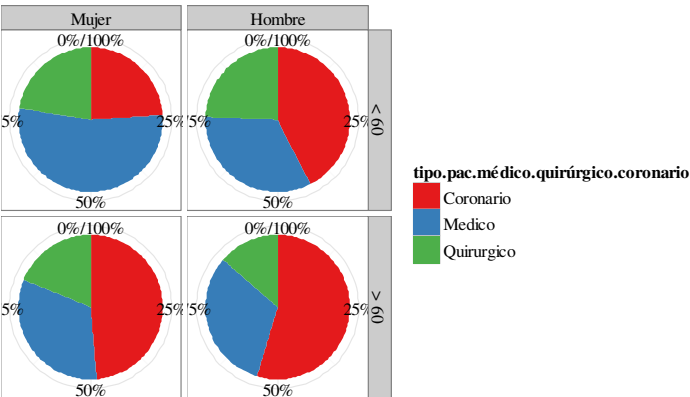


Figura nº 105: Gráfica de sectores de la variable tipo de paciente, género y edad.

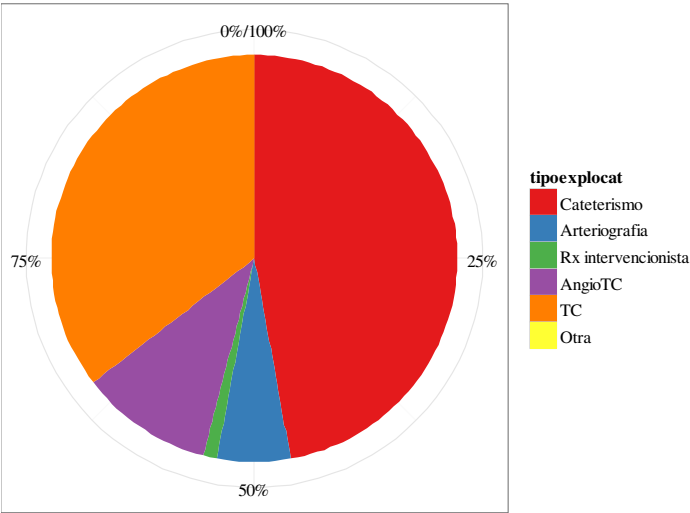


Figura n° 106: Gráfica de sectores de la variable tipo de exploración.

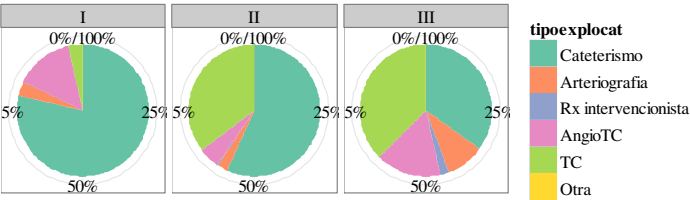


Figura n° 107: Gráfica de sectores de la variable tipo de exploración y nivel hospitalario.

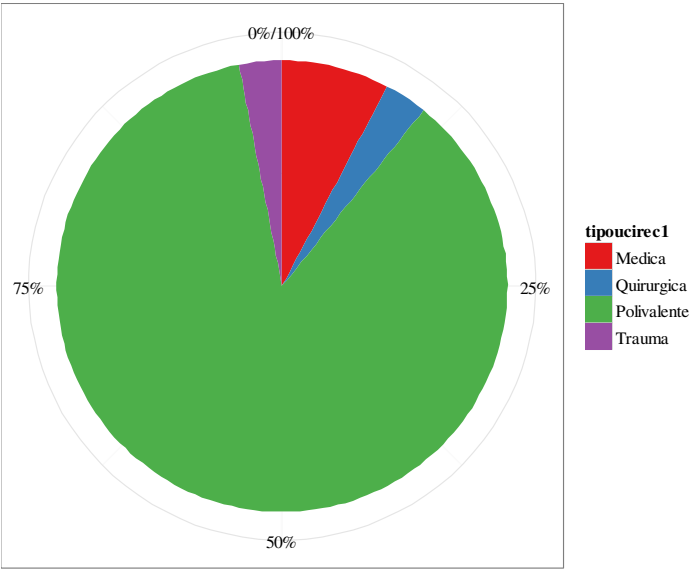


Figura n° 108: Gráfica de sectores de la variable tipo de UCI.

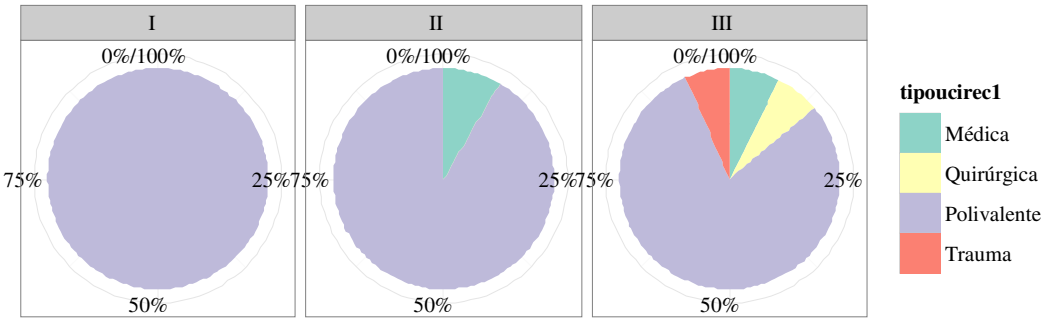


Figura n° 109: Gráfica de sectores de la variable tipo de UCI según tipo de hospital.

VI.iv Modelos Predictivos

VI.iv.i Modelo CIN Estadístico

	Beta	Error estándar	Significación	Odds ratio		Límite superior de IC al 95%	Límite inferior del IC al 95%
Diuresis24porKgr	- 0.83	0.25	< 0.001	0.43		0.700	0.260
IApache II ingreso	0.03	0.01	< 0.05	1.033		1.062	1.003
Siacetil (Si)	0.69	0.35	< 0.05	1.99		3.887	0.977
Hemoglobina	- 0.179	0.04	< 0.001	0.83		0.919	0.757
Log Natural creatinina alta UCI	1.02	0.21	<0.001	2.77		4.263	1.824

Tabla nº 17. Valores numéricos del modelo predictivo CIN estadístico construido con regresión logística binaria.

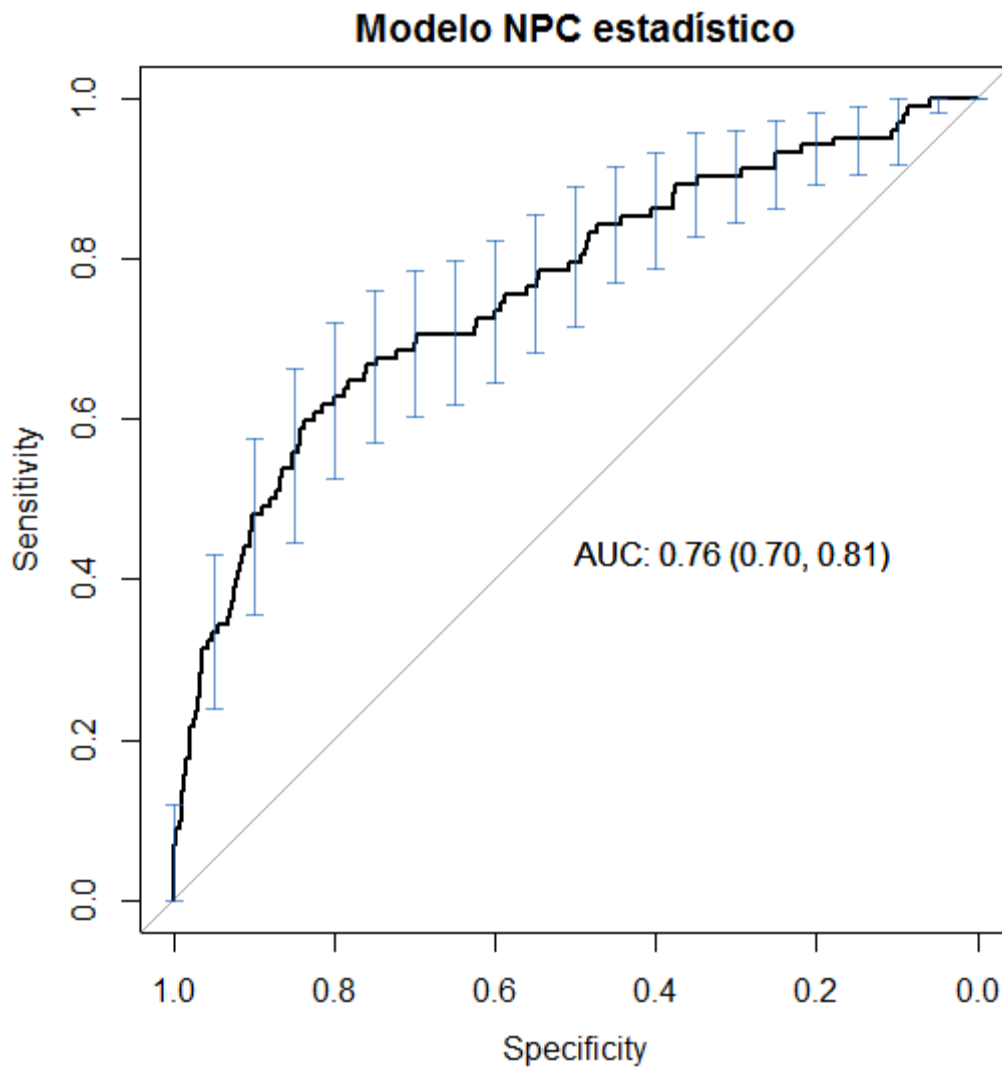


Figura n° 110: Curva ROC del modelo predictivo CIN estadístico. Las barras azules expresan los límites de los intervalos de confianza al 95% calculados sobre 2.000 repeticiones bootstrap.

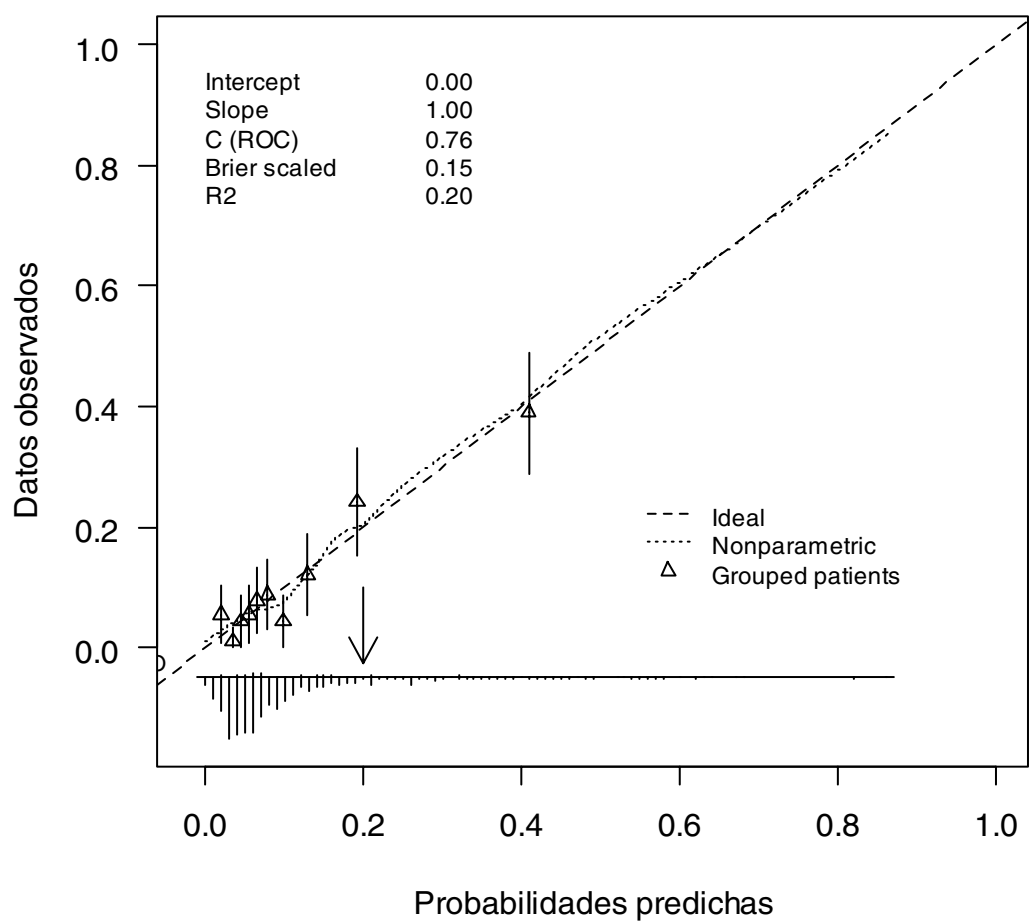


Figura nº 111: Gráfica de calibración del modelo predictivo CIN estadístico.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

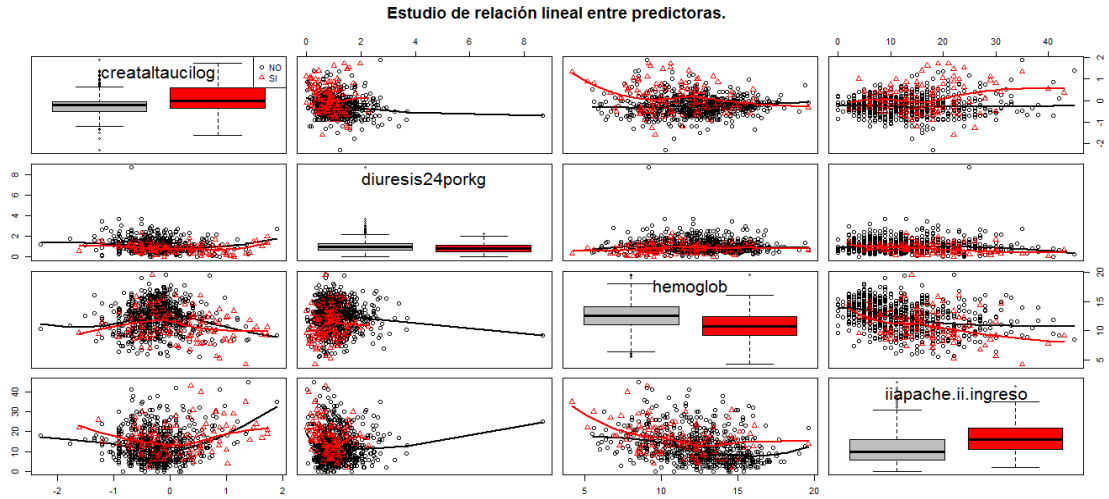


Figura n° 112: Estudio de la relación lineal entre variables predictoras continuas de modelo predictivo CIN estadístico.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

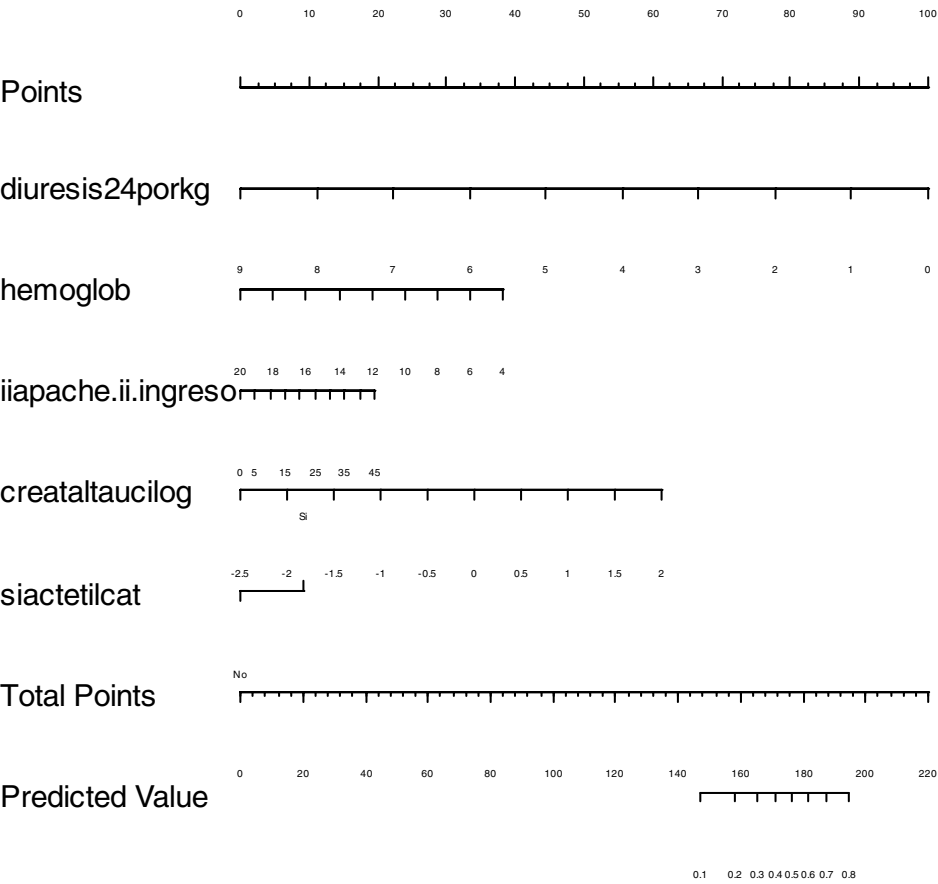


Figura nº 113: NOMOGRAMA del modelo predictivo CIN estadístico.

VI.iv.ii Modelo CIN de Utilidad Clínica

	Beta	Error estándar	Significación	Odds ratio		Límite Superior del IC al 95%	Límite Inferior del IC al 95%
IApache II ingreso	0.04	0.01	< 0.01	1.04		1.069	1.014
Hemoglobina	-0.14	0.04	< 0.001	0.86		0.942	0.793
Diureticos cat (Sí)	0.83	0.21	< 0.001	2.31		3.515	1.513
Drogas cat. (Sí)	0.62	0.23	<0.01	1.87		2.960	1.174

Tabla nº 18: Valores numéricos del modelo predictivo CIN de utilidad clínica construido con regresión logística binaria.

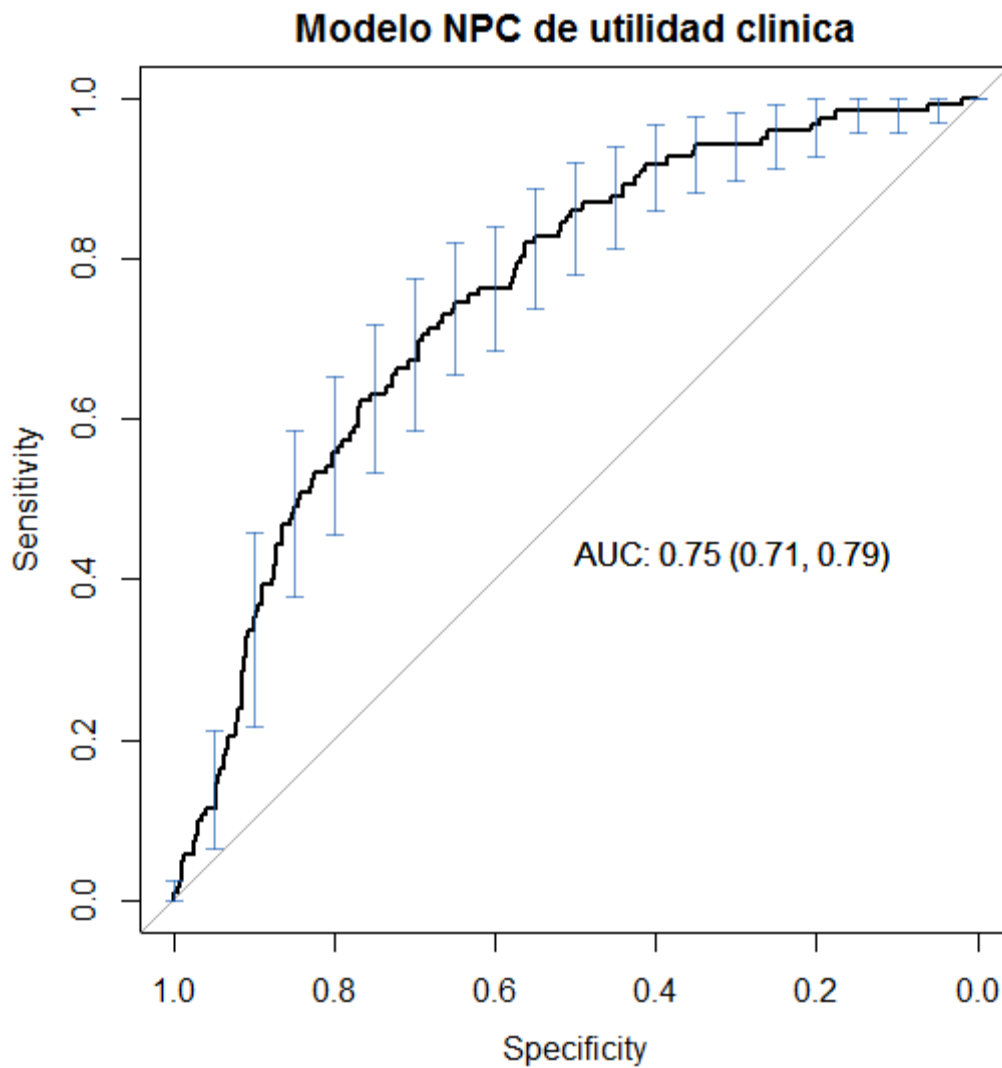


Figura nº 114: Curva ROC del modelo predictivo CIN de utilidad clínica. Las barras azules expresan los límites de los intervalos de confianza al 95% calculados sobre 2.000 repeticiones bootstrap.

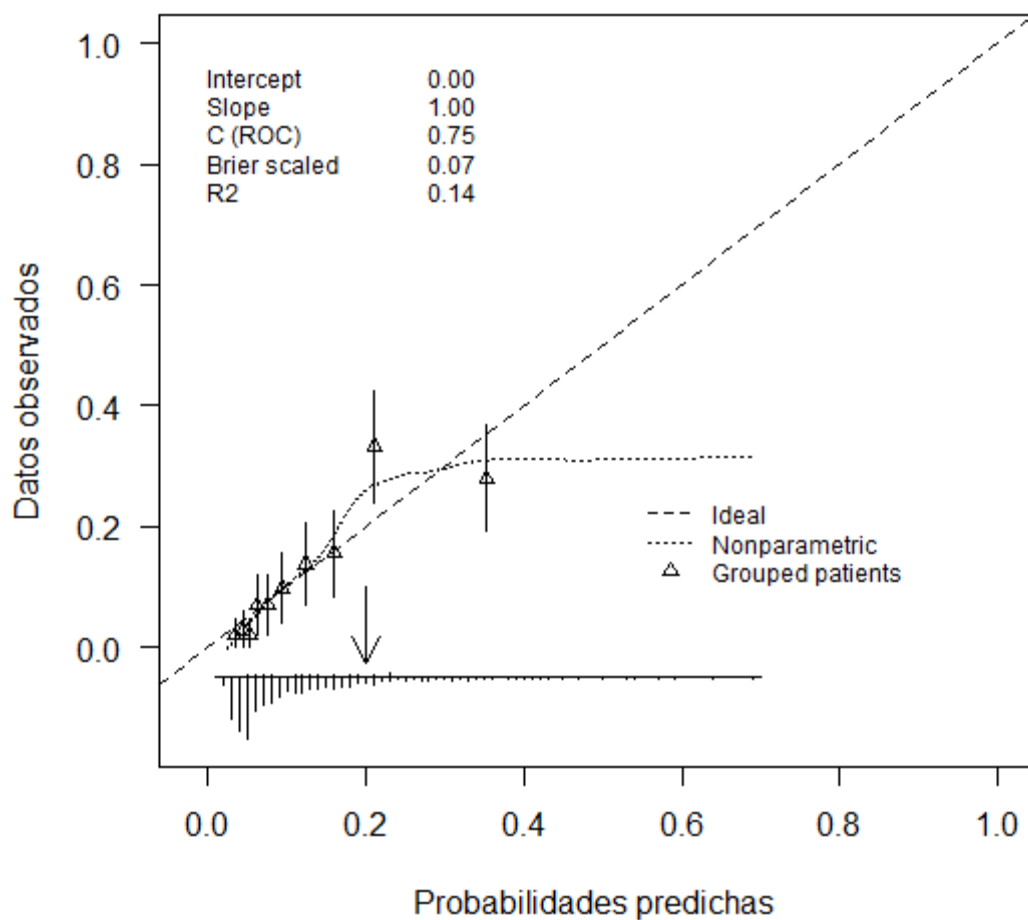


Figura nº 115: Gráfica de calibración del modelo predictivo NPC de utilidad clínica.

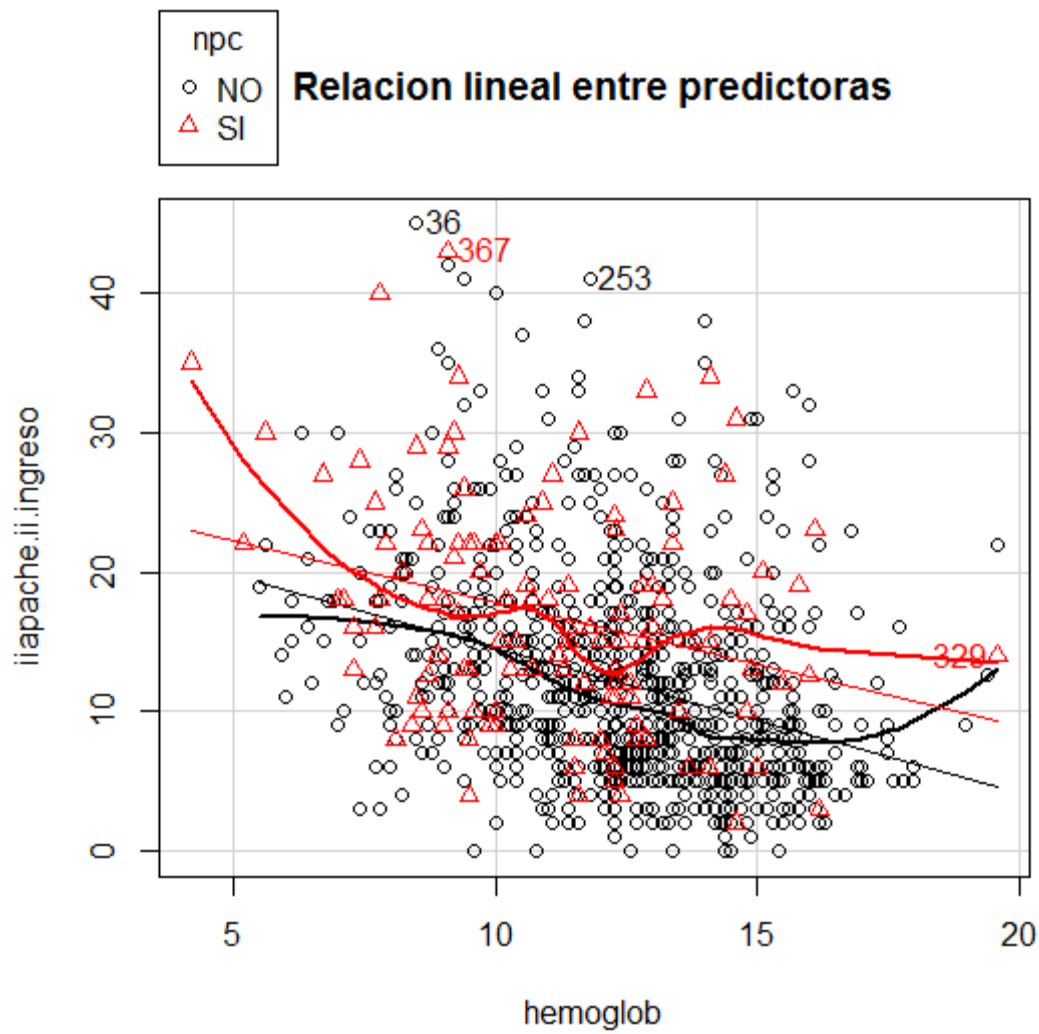


Figura n° 116: Estudio de la relación lineal entre variables predictoras continuas de modelo predictivo CIN de utilidad clínica.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

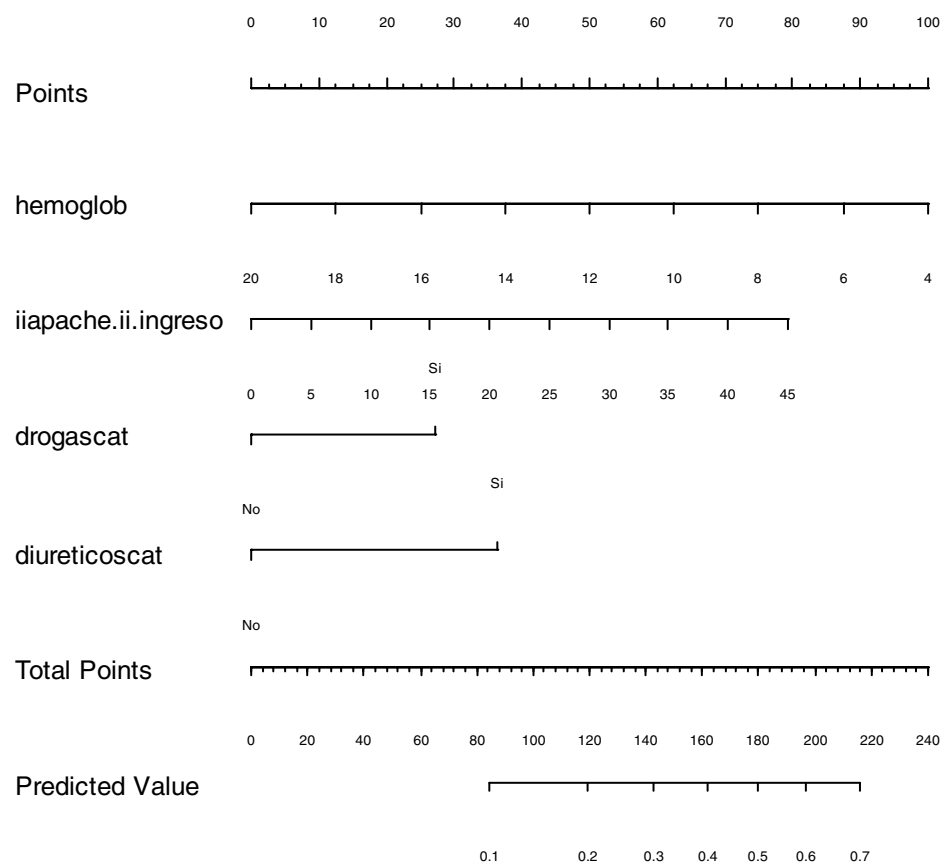


Figura nº 117: NOMOGRAMA del modelo predictivo CIN de utilidad clínica.

VI.iv.iii Modelo CIN KDIGO Estadístico

	Beta	Error estándar	Significación	Odds ratio		IC 95% Límite Inferior	IC 95% Límite Superior
IApache II ingreso	0.02	0.01	< 0.05	1.02		0.999	1.059
Hemoglobina	- 0.125	0.049	< 0.05	0.88		0.799	0.971
Diureticos cat (Sí)	0.79	0.24	< 0.01	2.22		1.363	3.573
Diuresis24porKgr.	- 0.82	0.24	<0.001	0.43		0.263	0.698
FRiesgoShock cat (Si)	0.69	0.35	< 0.05	1.99		0.975	3.889

Tabla n° 19: Valores numéricos del modelo predictivo CIN KDIGO estadístico construido con regresión logística binaria.

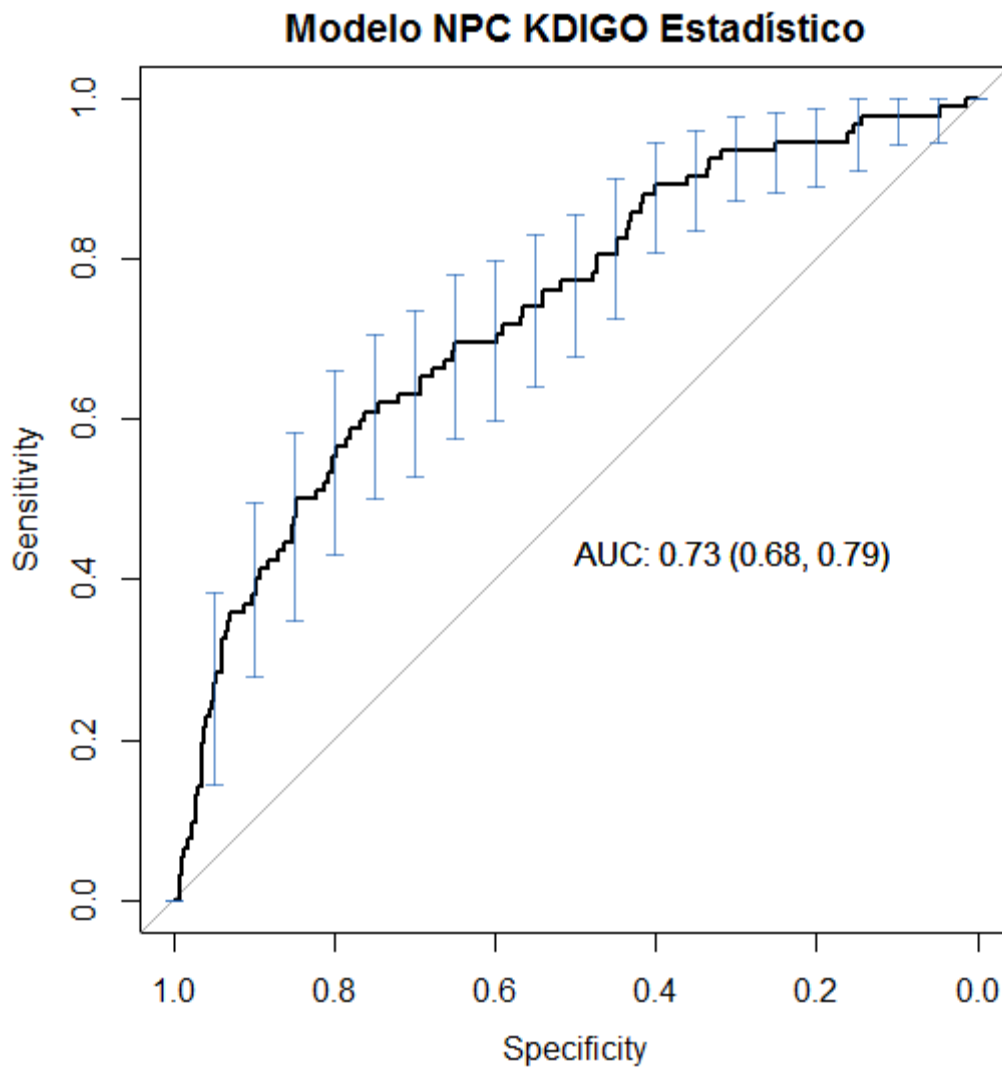


Figura n° 118: Curva ROC del modelo predictivo CIN KDIGO estadístico. Las barritas azules expresan los límites de los intervalos de confianza al 95% calculados sobre 2.000 repeticiones bootstrap.

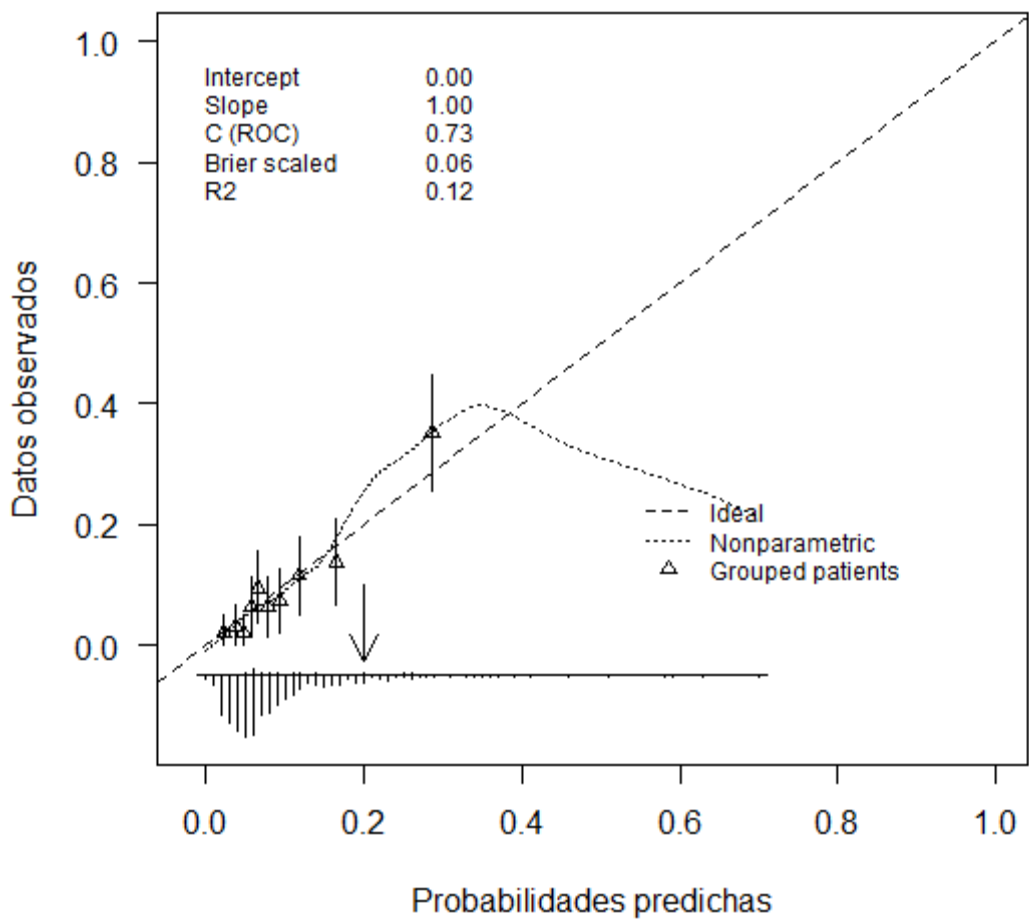


Figura nº 119: Gráfica de calibración del modelo predictivo CIN KDIGO estadístico.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

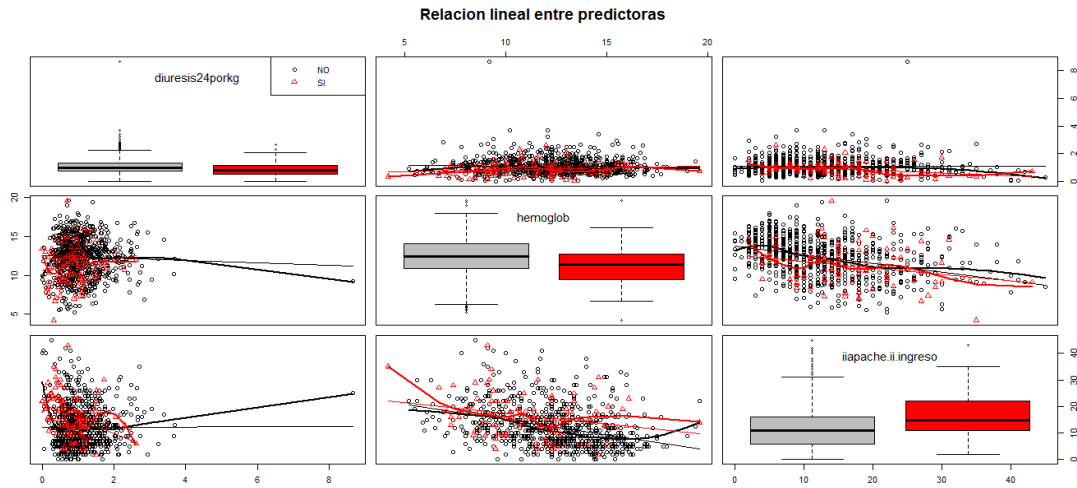


Figura nº 120: Estudio de la relación lineal entre variables predictoras continuas de modelo predictivo CIN KDIGO estadístico.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

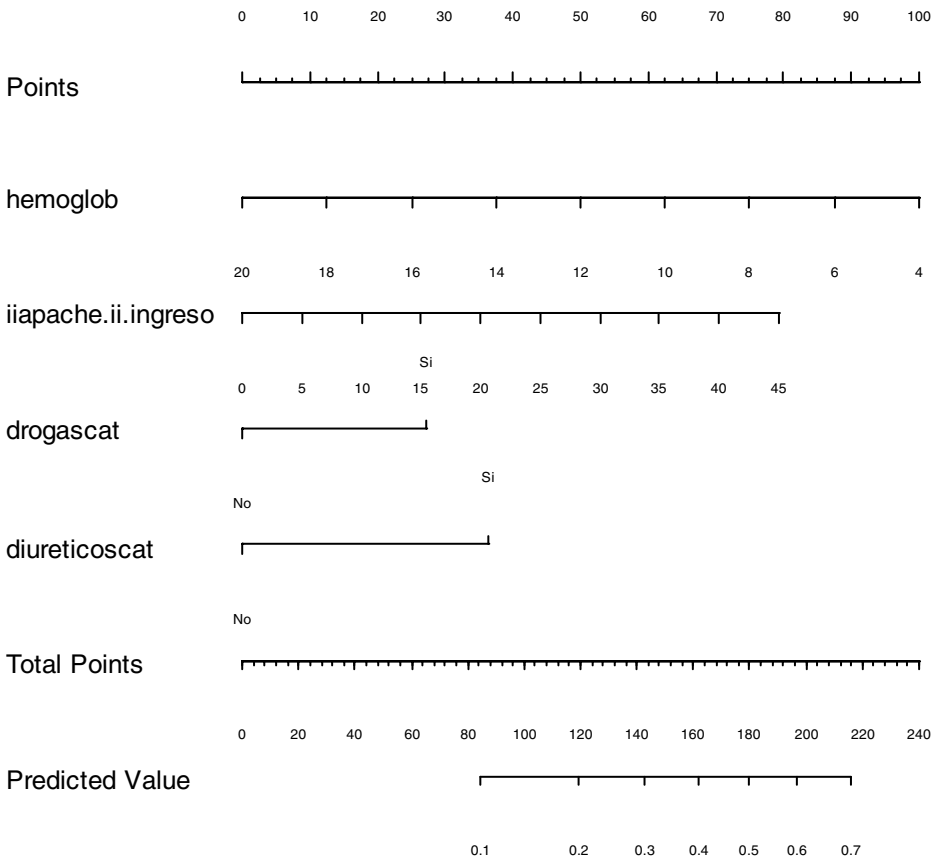


Figura nº 121: NOMOGRAMA del modelo predictivo CIN KDIGO estadístico.

VI.iv.iv Modelo CIN KDIGO de Utilidad Clínica

	Beta	Error estándar	Significación	Odds ratio		IC 95% Límite Inferior	IC 95% Límite Superior
IApache II ingreso	0.039	0.01	< 0.01	1.04		1.012	1.068
Hemoglobina	-0.10	0.04	< 0.05	0.89		0.819	0.982
Diuréticos. Cat (Si)	0.70	0.22	< 0.01	2.03		1.286	3.171
FRiesgoShockcar cat (Si)	0.72	0.32	< 0.05	2.06		1.062	3.839

Tabla nº 20: Valores numéricos del modelo predictivo CIN KDIGO de utilidad clínica construido con regresión logística binaria.

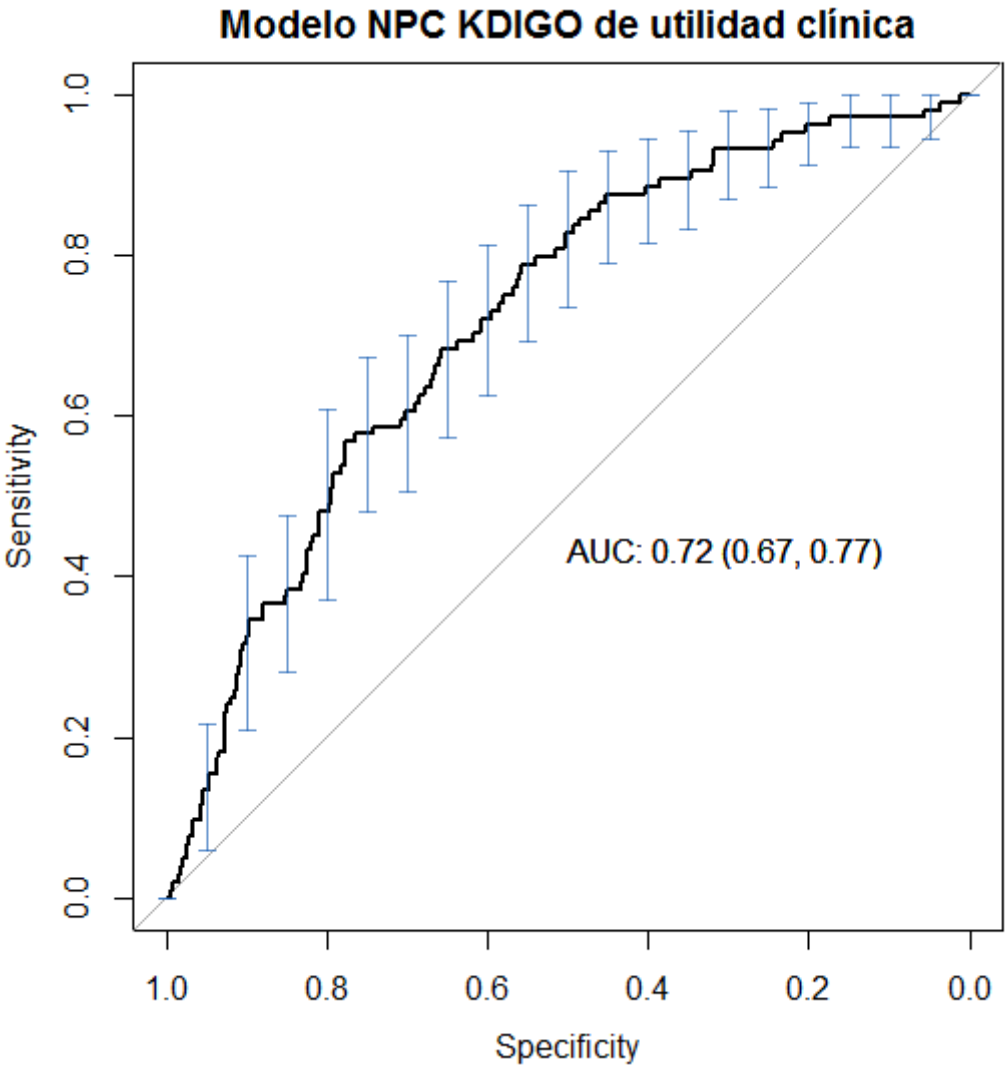


Figura nº 122: Gráfica de calibración del modelo predictivo CIN KDIGO de utilidad clínica.

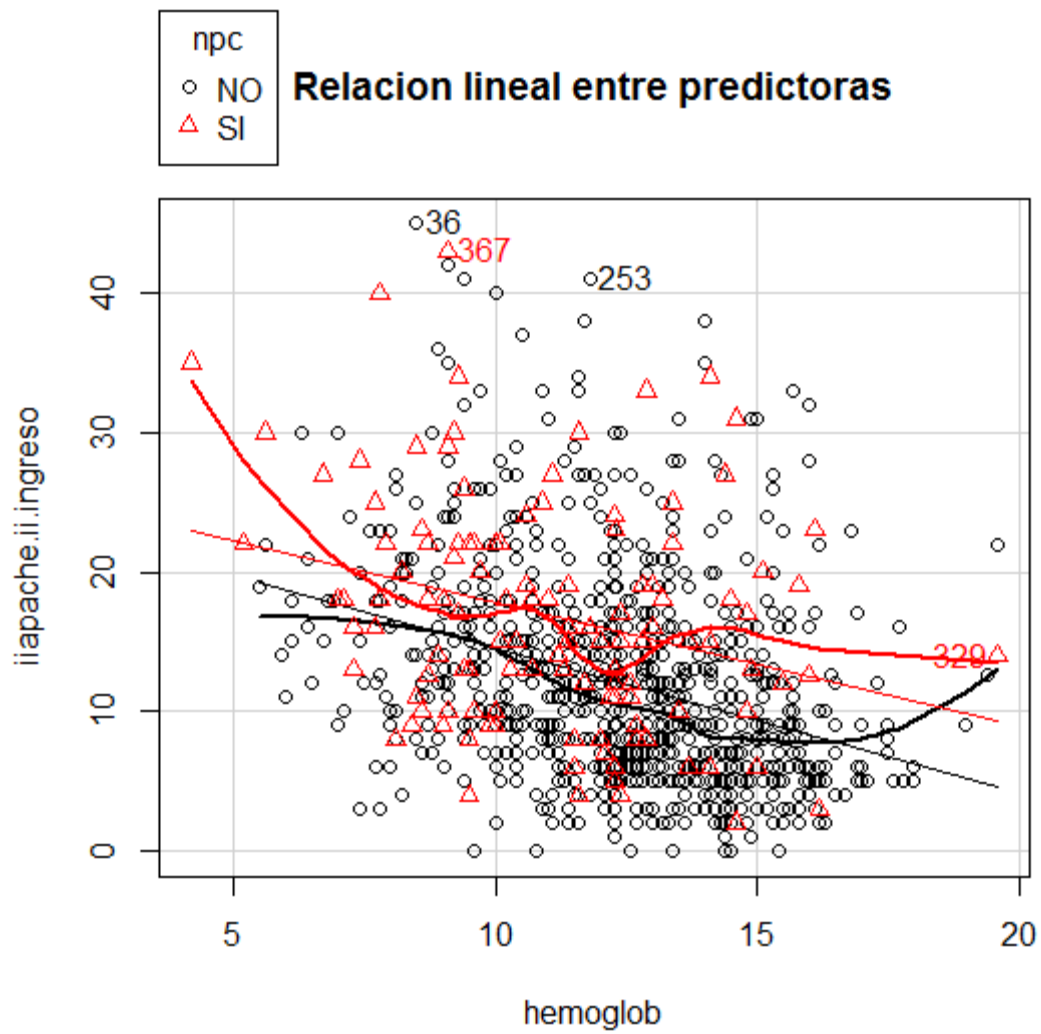


Figura nº 123: Estudio de la relación lineal entre variables predictoras continuas de modelo predictivo CIN KDIGO de utilidad clínica.

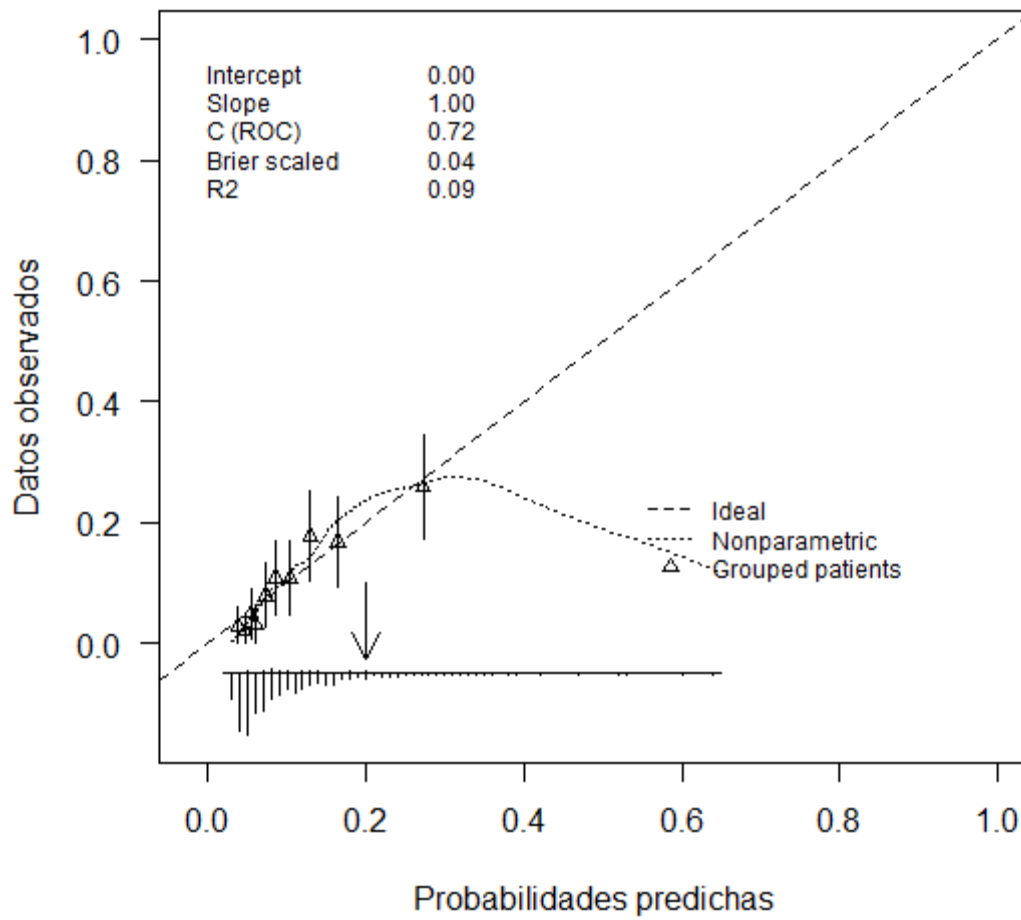


Figura nº 124: Gráfica de calibración del modelo predictivo CIN KDIGO de utilidad clínica.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

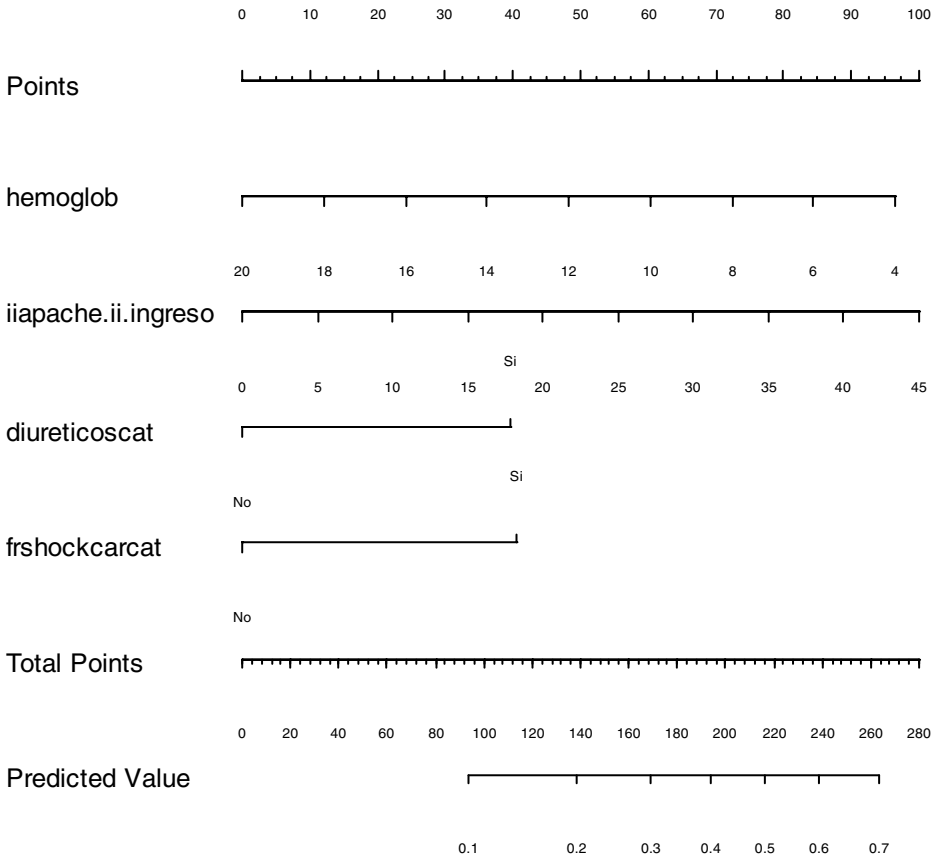


Figura nº 125: NOMOGRAMA del modelo predictivo CIN KDIGO de utilidad clínica.

VII. DISCUSIÓN

En primer lugar, procede destacar que el haber podido desarrollar este proyecto de investigación en forma de Tesis Doctoral de una muestra tan amplia y tan representativa de las Unidades de Cuidados Intensivos de la práctica totalidad del Estado Español ha resultado de extraordinario interés científico y profesional.

En nuestra muestra, hemos observado una incidencia de CIN entre el 10 y 12% según la definición que usemos para la CIN siguiendo los criterios AKIN o la definición de la KDIGO.

Su desarrollo ha sido asociado con determinadas características [18-20] de los pacientes y con distintas variables que dependen del procedimiento, como es el tipo de contraste y el volumen de contraste que se administra [32, 37, 61]. Su desarrollo se ha asociado con un peor pronóstico y con determinadas consecuencias tanto en los pacientes con enfermedad renal crónica previa o diabetes mellitus como en los que no [20, 39, 59]. Sin embargo, el riesgo que en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos puede suponer la suma de los distintos factores asociados entre sí y el riesgo asociado a los distintos tipos de procedimiento que requieran de contraste a los que sometemos a los pacientes críticos no ha sido específicamente desarrollado.

El presente estudio de investigación forma parte de un proyecto de investigación realizado en conjunto con la Dra. Sonia Mas, médico intensivista del Hospital de Castellón.

En él hemos llevado a cabo un estudio descriptivo de las distintas características de los pacientes en situación basal, durante y después de la realización de técnicas diagnósticas y/o terapéuticas

que se llevan a cabo en las unidades de cuidados intensivos españolas y vamos a proponer unos modelos de riesgo (estadísticos y clínicos) de desarrollo de CIN basados en cuatro-cinco variables disponibles a pie de cama del enfermo, de modo que mostraremos que el aumento en el número de puntuación confiere un aumento exponencial en el riesgo de desarrollar CIN.

Factores de riesgo de CIN

Nuestro trabajo, a diferencia de otros estudios publicados [48], es un estudio multicéntrico en el que la distribución geográfica de las unidades y hospitales participantes abarca gran parte de la extensión nacional. Participan Unidades de Cuidados Intensivos médicas, polivalentes, quirúrgicas y una traumatológica, algunas de ellas disponen de unidad coronaria específica y otras, en función del nivel hospitalario, tienen posibilidad de cirugía cardíaca en su cartera de servicios, lo que permite una perspectiva más amplia con distinto perfil de pacientes.

La incidencia de CIN en nuestro estudio, que incluye una larga serie de pacientes de distintos tipos, como coronarios, médicos y quirúrgicos, es del 12% y similar a la descrita en otros estudios, principalmente en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo [19, 20, 24, 30].

La definición que hemos utilizado es la más comúnmente utilizada en los ensayos clínicos: un aumento en las cifras de creatinina sérica de 0.5 mg/dl o un aumento del 50% o más sobre los valores basales en las 72 horas posteriores al procedimiento en ausencia de otra causa que justifique el daño renal [18, 59]. Por tanto, nuestros resultados son consistentes con recientes estudios

restrospectivos realizados en UCI [48, 55] en los que la incidencia de CIN se estima en torno al 16% utilizando la misma definición.

Es importante destacar que en este trabajo hemos incorporado sólo a los pacientes que se realizan una 1ª intervención con uso de contraste en la UCI, independientemente de que el proceso sea urgente y/o preferente siendo muy escasos los pacientes que ingresan desde la sala de hemodinámica tras un procedimiento programado y, en este caso, son pacientes que sufren algún tipo de complicación durante el mismo.

La incidencia del FRA se encuentra en aumento en los pacientes críticos, siendo esto un hecho que dificulta el manejo de los pacientes en nuestra práctica diaria, debido a que los cambios en la función renal repercuten en forma directa en la farmacocinética de la medicación administrada, entre otros. Este aumento en la incidencia del FRA se puede justificar, como ya hemos comentado anteriormente, por la concurrencia de múltiples factores, como el aumento de la edad media de los pacientes que ingresan en la UCI, que a su vez asocian un mayor número de enfermedades crónicas predisponentes [16, 18, 28], un incremento de los procedimientos diagnósticos terapéuticos que requieren el uso de contraste intravenoso y una mayor utilización de fármacos nefrotóxicos [6, 11]. Debemos tener en cuenta que no sólo el uso de contraste se asocia al desarrollo de la nefropatía, los pacientes críticos son pacientes que presentan mayor gravedad y probabilidad incluso de exitus, como así lo demuestra la escala APACHE II al ingreso, por lo que presentan distintos factores que pueden contribuir a este desarrollo de fracaso renal, que es lo que hemos intentado controlar mediante el análisis estadístico.

La aparición del FRA en los pacientes críticos se asocia con una mayor estancia hospitalaria en la UCI y una mayor morbilidad y un incremento en el gasto sanitario [1, 16, 18, 26].

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes que reciben contraste son pacientes sometidos a técnicas de intervencionismo coronario (47%) con administración, como corresponde, del contraste vía arterial (54%) coincidiendo con el 46% de pacientes coronarios seguidos de pacientes sometidos a técnicas diagnósticas (TC el 35%).

El tamaño de nuestra muestra y el carácter multicéntrico de la misma nos permite estimar con bastante evidencia el perfil de los pacientes y las características de nuestras unidades. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes pertenecen a hospitales que son de nivel II: 50% (508); y III: 47% (473), lo que implica que son hospitales con un nivel de complejidad de 5 a 8.

Presenta algún antecedente personal de riesgo (AP) el 65% de los pacientes, siendo varones el 65% de los mismos. El 50% de los mismo tiene 65 años o más. Entre los AP recogidos en nuestro estudio, destacan la presencia de HTA (55%), la DM (27%), sin especificar tipo 1 ó 2, y la enfermedad renal crónica previa (58%) coincidiendo ésta con los factores más frecuentes en su desarrollo, que son HTA y DM. La IC definida según los criterios de la NYHA (Anexo III) está presente como AP en un porcentaje pequeño de nuestros pacientes (el 7%), no así en el momento de la exploración recogiendo un porcentaje del 12% como factor de riesgo en el momento de la exploración, con un 6% de pacientes que presentan una fracción de eyección del VI de menos del 30% y un 34% de los mismos se realizan el ICP en situación de IAM. El APACHE II a su ingreso en la unidad es de 13 ± 8 asociándose estos valores con una probabilidad de exitus de entre el 16 y el 39%, aproximadamente.

Al ser nuestro trabajo un estudio limitado a pacientes de UCI, la indicación de intervencionismo coronario percutáneo que asumimos es de carácter de urgencia o, cuando menos, preferente, aunque es cierto que un pequeño porcentaje de estos pacientes puede ser tras programación de un ICP en el que se procede al implante de algún stent o bien, pacientes ingresados de forma programada y en los que durante el procedimiento surja alguna complicación o dificultad indicándose así el ingreso en UCI.

En nuestra serie de pacientes y, coincidiendo con lo publicado en la literatura [61] el contraste que más se utiliza es el isoosmolar (osmolaridad similar al plasma) 52% siendo seguido del hipoosmolar (osmolaridad de menos de 900 mOsm/kg) 44% con un volumen medio de contraste de 149 ± 79 , mediana de 130 ml, sin que existan diferencias entre el tipo de contraste, volumen y la mortalidad, mientras que, si analizamos por separado el tipo de prueba realizada con el contraste más frecuentemente (iso-osmolar) administrado y el volumen, sí que nos encontramos con una cantidad superior a la media en el caso de ICP (178 ml) que puede estar justificado por algún procedimiento complicado que se prologue en el tiempo o por un paciente con peso IMC fuera de lo estándar.

También en el análisis del tipo de prueba con contraste isoosmolar existen diferencias en la incidencia de CIN y con la mortalidad, siendo mayor la incidencia de CIN y mortalidad en el caso de la realización de TC y angioTC, que puede explicarse por una mayor gravedad de los pacientes que se someten a este tipo de pruebas y a los pacientes que ingresan por motivos cardíacos en los que tanto el APACHE II como otros factores de gravedad son menores, pero sin poder explicar estos hallazgos por otras comorbilidades.

Respecto a la profilaxis, en este estudio se recoge la existencia de protocolo de profilaxis en un 41% de los hospitales, y se realizó en un 29% de los pacientes que asumimos que son en los que habría que hacerlos siguiendo el protocolo siendo el aporte de volumen con suero salino fisiológico la medida que más se utiliza para la profilaxis seguida de uso de N-acetilcisteína y bicarbonato (7 y 6%, respectivamente). Se realizó la profilaxis en un 54% de los pacientes quirúrgicos, un 30% de los pacientes médicos y un 19% de los pacientes coronarios. Una explicación a estos datos podría ser que los pacientes coronarios presentan niveles de severidad menor en la escala apache y que, además, al ser en su mayoría procedimientos de urgencia (angioplastia 1ª o de rescate), no da tiempo a la preparación, no así en los pacientes quirúrgicos, que pueden en cierta manera programarse para la realización de la prueba, que no deja de ser diagnóstica, y así dar tiempo a su correcta preparación.

De los datos que se recogen posteriores a la exploración, hemos analizado las cifras de creatinina dentro de las primeras 72 horas tras el procedimiento, habiendo obtenido un porcentaje de CIN de un 12%, cifra similar a otros estudios [20, 24, 30, 43, 53].

Posterior a la exploración, también se recogen cifras de diuresis a las 48 y a las 72 horas de la exploración, estando en ambos caso la mediana aproximadamente en 2.000 cc (en el caso de las 48 horas 1.970 cc y a las 72 horas, en 2.135 cc), lo que corresponde a una diuresis de más de 1 cc/kg/h. Necesitaron de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) un 3% de los pacientes que desarrollan CIN, similar porcentaje que los que no desarrollan nefropatía tras la administración del contraste (tanto según criterios AKIN como de la KDIGO).

La estancia media de días en UCI fue de 8 ± 2 y la cifra de exitus en UCI entre el 3.3% (según KDIGO) y el 4.8% (según AKIN)

de los pacientes con CIN frente al 7 y 8% de los pacientes que fallecen en UCI sin desarrollar CIN, lo que vuelve a destacar el hecho de que el uso de contraste no se asocia a mayor mortalidad, resultados que coinciden con los obtenidos en la revisión sistemática realizada en 2013 por McDonald [56].

La estancia media hospitalaria fue de 18 ± 2 , requirieron de diálisis tras el alta hospitalaria menos del 1% (4) de los pacientes - cifras que también coinciden con el artículo de McCullough [16]- y el porcentaje de exitus en el hospital fue del 13% (136). Las cifras de creatinina al alta hospitalaria fueron de 0.97 ± 0.61 .

En el análisis univariante y, posteriormente, multivariante que hemos realizado, en nuestra cohorte el nivel de severidad, el shock y el uso de diuréticos se mostraron los factores más relevantes en relación al desarrollo de nefropatía por contraste.

A pesar de ello, las cifras elevadas de hemoglobina se muestran como protectoras, al presentar estos pacientes menor incidencia de CIN sin haber encontrado causa que lo justifique, pudiendo, probablemente tener relación este hecho con la hemoconcentración y ajuste de volumen intravascular .

En el caso de la mortalidad, hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de CIN y la mortalidad en UCI y observamos que la proporción de exitus en UCI es similar tanto si desarrollan CIN como si no (4.1 vs 4.8%). Estos hallazgos ya se describen en artículos previos [63] que están realizados con un mayor tamaño muestral pero que corresponden, a diferencia de nuestro trabajo, a un estudio en un único centro.

La mortalidad en UCI de los pacientes que presentan CIN según la definición de la Kdigo es del 3.3%. Un análisis detallado entre la mortalidad y los factores relacionados es competencia y se desarrolla de forma más exhaustiva en la tesis doctoral de la Dra. Sonia Mas.

Modelos predictivos

En el presente estudio, nosotros hemos evaluado la capacidad de varios modelos predictivos para la evaluación clínica de la aparición y desarrollo de CIN. Quizás, la parte más interesante de nuestra investigación.

Lo que pretendíamos con los modelos expuestos en el capítulo VI de Resultados era dotar al clínico de una o varias herramientas de decisión que le ayudaran a la hora de indicar medidas diagnósticas y/o terapéuticas.

Hemos utilizado dos variables resultado distintas, aunque parecidas, que están definidas claramente en el capítulo de metodología de esta Tesis Doctoral. Esas variables son el concepto de CIN clásico y el concepto de CIN de la KDIGO. Para cada una de las dos, hemos definido un modelo digamos más estadístico y otro modelo de utilidad clínica con variables que se utilizan en tiempo real para el diagnóstico del paciente y para su manejo en el entorno de cuidados intensivos. Estos últimos modelos de "utilidad clínica" están más acordes con la realidad diaria que vive el/la intensivista a la hora de tomar decisiones junto a la cama del enfermo.

De los cuatro modelos expuestos, es el CIN estadístico el que presenta una mayor área bajo la curva ROC (0.76; Intervalos de confianza al 95%: 0.70-0.81). En términos de área bajo la curva ROC es casi igual al modelo CIN de utilidad clínica pero, si comparamos los respectivos gráficos de calibración, el del CIN muestra un

comportamiento mucho más riguroso a lo largo de todas las probabilidades predichas.

La gráfica de calibración de este modelo predictivo nos indica la coincidencia entre las probabilidades predichas por el modelo y la ocurrencia real del evento, siendo la bisectriz la situación ideal de calibración. Las líneas verticales señalan la frecuencia de distribución de la probabilidad predicha.

La curva suavizada será más precisa cuanto más coincida con la bisectriz. El área por encima de la bisectriz supone una infravaloración, al ser la probabilidad predicha inferior a la incidencia observada en la realidad de la muestra, mientras que el área por debajo supondrá una sobrevaloración [79].

De las cuatro gráficas de calibración de los respectivos modelos, la mejor es la del modelo CIN estadístico. Sin embargo, nosotros pensamos que los dos modelos de utilidad clínica son más rentables en el quehacer diario del clínico.

Las siguientes variables predictoras han tenido valor pronóstico en este estudio observacional de la nefropatía por contraste: hemoglobina, diuresis de 24 horas ajustada al peso en kg., índice APACHE II al ingreso, el logaritmo natural de la cifra de creatinina al alta de la UCI, la utilización de acetilcisteína, la utilización de fármacos vasoactivos, la utilización de diuréticos y la existencia de factores de riesgo de shock cardiogénico.

Cada una de ellas está reflejada en los cuatro nomogramas existentes en el capítulo de Resultados. Se puede definir el término nomograma como aquel método gráfico que permite la representación de las escalas de dos o más variables relacionadas matemáticamente sobre una superficie plana.

La nomografía se utiliza cada vez más en la investigación clínica porque parece que mejora la comunicación entre el profesional y el paciente, otorgando al primero una herramienta útil para dar respuestas a preguntas clínicas [80]. No obstante, también es necesario referir que existen voces en contra de su excesiva utilización [81]. En todo caso, es un instrumento gráfico para dar soporte científico a decisiones sanitarias mediante la utilización de modelos predictivos [82].

Los cuatro nomogramas resultantes de los cuatro modelos predictivos expuestos en el epígrafe de Resultados son, desde nuestro punto de vista, de gran utilidad con sus diferentes matices estadísticos y epidemiológicos.

Fortalezas y debilidades de nuestra investigación

Está claro que el valor más fuerte de nuestro trabajo es la representatividad muestral que posee la serie de pacientes que está recogida por toda la geografía del Estado. El tamaño de muestra también lo es porque permite una aplicación desahogada de los métodos de análisis estadístico, sobre todo en lo concerniente al concepto de evento de interés por variable a la hora de aplicar la regresión logística.

Entre las debilidades, queremos resaltar la menor utilidad clínica de los modelos predictivos "estadísticos", dado que contienen variables clínicas que se manejan en una fase posterior al diagnóstico y al manejo temprano del paciente probablemente afecto de CIN.

También queremos señalar que algunos de los extremos de los intervalos de confianza de las odds ratios (OR) alcanzan la unidad, es decir, la no significación estadística, a pesar de la existencia de una $p < 0.05$. Entendemos que la primera se obtiene por una aproximación a la curva normal y que puede contener estas irregularidades. Dado el interés clínico de las variables en cuestión y la amplitud de los intervalos de confianza, hemos estimado oportuno mantenerlas en el modelo predictivo.

VIII. CONCLUSIONES

El referido análisis de los datos de este estudio nos lleva a las siguientes conclusiones:

1. El nivel hospitalario y el tipo de Unidad de Cuidados Intensivos no se relaciona de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de la nefropatía inducida por contraste (CIN).

2. La incidencia de la nefropatía inducida por contraste (CIN) depende de las siguientes características del paciente:

- Niveles de creatinina basales del paciente
- APACHE II al ingreso
- Tratamiento con diuréticos
- Situación de shock
- Cifras de hemoglobina

3. La mortalidad e incidencia de la nefropatía inducida por contraste (CIN) es independiente del tipo y dosis de contraste.

4. Las variables predictoras que han resultado con valor pronóstico en este estudio observacional de la nefropatía por contraste son:

- la hemoglobina
- la diuresis de 24 horas por kilogramo de peso,
- el índice APACHE II al ingreso,
- el logaritmo natural de la cifra de creatinina al alta de la UCI,
- la utilización de acetilcisteína,

- la utilización de fármacos vasoactivos,
- la utilización de diuréticos
- la existencia como factor de riesgo de shock cardiogénico.

5. De los cuatro modelos predictivos confeccionados con regresión logística binaria, el que presenta una mayor área bajo la curva ROC (0.76; Intervalos de confianza al 95%: 0.70 - 0.81) es el **Modelo CIN Estadístico**. Este modelo es también el que presenta la mejor gráfica de calibración.

6. Ante estos hallazgos, y de acuerdo con la literatura, consideramos más apropiado el uso del término *nefropatía asociada al uso del contraste* (CA-AKI) en vez del término (más extendido) *nefropatía inducida por el contraste*, puesto que el referido elemento (contraste) no resulta como "inductor" de la patología considerada.

IX. LINEAS DE DESARROLLO

Ante los hallazgos descritos y el tipo de muestra tan representativa de los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos del Estado español, consideramos que este estudio podría continuarse con las siguientes líneas de desarrollo:

1. Realizar un análisis específico del subgrupo de pacientes cardiológicos en los que la urgencia de la realización de la prueba diagnóstica y terapéutica no permite la realización ni de la toma de ninguna medida preventiva y, además, son pacientes con menor nivel de gravedad a su ingreso.
2. Realizar un estudio de antecedentes personales y factores de riesgo que se asocian a mayor incidencia de CIN y mortalidad en el subgrupo de pacientes que se realizan una tomografía computerizada (TC).
3. Valorar la realización de un estudio prospectivo con grupo control que pueda consolidar los resultados obtenidos con este estudio.

X. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

[1] Hoste JA, Schurgers M. Epidemiology of acute Kidney injury: How is the big problem?. Crit Care Med 2008;36 (4).

[2] Hoste EA, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, Decruyenaere J. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in patients: a retrsopective cohorte análisis. Intensive Care Med 2011;37(12):1921-31.

[3] McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol 2008;51:1419-1428.

[4] Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology. Incidence, pathophysiology, diagnosis, prevention and prognosis. Swiss Med Wkly 2012; 142:w13608.

[5] Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Crit Care Med. 2007; 35:1837-43,quiz 1852.

[6] Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy JP, Regnier B, Wolff M, Pajot O. Acute Kidney Injury Network definition of contrast induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. J Critical Care Dec; 26(6):593-9

[7] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005; 294:813-8.

[8] Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. Curr Opin Crit Care. 2006;12:531-7.

- [9] Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute kidney failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005; 118:827-32.
- [10] Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risk. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11:533-6.
- [11] Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva.* 2006; 30:260-7.
- [12] Berns AS: Nephrotoxicity of contrast media (clinical conference). *Kidney Int* 36:730, 1989.
- [13] Kumar S, Hull JD, Lathi S, et al: low incidence of renal failure after angiography. *Arch Intern Med* 141:1268, 1981.
- [14] Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J med.* 1983;74:243-248.
- [15] Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150:1237-42.
- [16] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neil WW. Acute Renal Failure after Coronary Intervention: Incidence, Risk Factors, and Relationship to Mortality. *Am J Med.* 1997; 103(5):368-375.
- [17] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.

[18] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64.

[19] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-936.

[20] Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-9

[21] Gruber L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8.

[22] National Kidney Foundation. K/DOQI: Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 Suppl 1:S1-237.

[23] Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:18-22.

[24] Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 172:1461-71

[25] Margulies KB, Hildebrand FL, Heublein DM, et al: Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol* 2:1041,1991.

- [26] Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary intervention. In-hospital and one-year outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:409-16.
- [27] Freeman RV, O'Donnel M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al, Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90:1068-73.
- [28] Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high-and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-8.
- [29] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, The NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-9.
- [30] Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006;100:S11-5
- [31] McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 5):S3-S9.
- [32] Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203:605-610.
- [33] McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Epidemiology and Prognostic Implications of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(S6^a):5K-13K

- [34] McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. Am J Cardiol 2006; 98(S6^a):27K-36K.
- [35] Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasie Z, Lansky AJ, Tsounias E, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dargas GD. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2004; 94:300-305
- [36] Marenzy G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1780-1785.
- [37] Rao QA, Newhouse JH. Risk of Nephropathy alter Intravenous Administration of Contrast Material: A Critical Literature Analysis. Radiology 2006; 239(2):392-397.
- [38] Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calvino-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores-Rios X, Marzoa-Rivas R, Piñón-Esteban P, Aldama-López G, Salgado-Fernández J, Vázquez-González N, Castro-Beiras A. Contrast-induced nephropathy and acute renal failure following urgent cardiac catheterization: incidence, risk factors and prognosis. Rev Esp Cardiol 2007; 60(10):1026-1034.
- [39] Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, Kellet MA, Watkins MW, Ryan TJ, Silver MT, Ross CS, Mackenzie TA, O'Connor GT, Malenka DJ; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. Am Heart J. 2008; 155:260-266.

[40] Blackman DJ, Pinto R, Ross JR, et al. Impact of renal insufficiency on outcome after contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J* 2006; 151:146-52.

[41] Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:338-43.

[42] Barret BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86.

[43] Ver cita [3] McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1419-1428.

[44] McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; 21:261-80.

[45] Chew DP, Astley C, Molloy D, et al. Morbidity, mortality and economic burden of renal impairment in cardiac intensive care. *Intern Med J* 2006; 36:185-92.

[46] Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, et al. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:402-9.

[47] Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1515-9.

[48] Ver cita [2] Hoste EA, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, Decruyenaere J. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37(12):1921-31.

[49] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P(2004) Acute Renal Failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Qualitative Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8:R204-R212.

[50] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11:R31.

[51] Fernandez-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martinez I. Nefropatía inducida por contraste. Med Clin (Barc). 2011.doi:10.1016/j.medcli.2010.04.008.

[52] Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, Sattur S, Orshaw P, Yaeger K, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. Am J Cardiol. 2008; 101:812-9.

[53] Ver cita [4] Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology. Incidence, pathophysiology, diagnosis, prevention and prognosis. Swiss Med Wkly 2012; 142:w13608.

[54] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2008; 241:89-94.

[55] Ehrmann S, Badin J, Savath L, Pajot O, Garot D, Pham T, Capdevila X, Perrotin D, Lakhal K. Acute Kidney Injury in the Critically Ill: Is Iodinated Contrast Medium Really Harmful?. Crit Care 2013; 17:1017-1026.

[56] McDonald J, MacDonald R, Comin J, Williamson E, Katzberg R, Murad M, Kallmes D. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2013; 267(1):119-128.

[57] Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to relieve? *Radiology* 2010; 256(1):21-28.

[58] Stratta P, Bozzola C, Quaglia M. Pitfall in nephrology: contrast nephropathy has be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease. *J Nephrol* 2012; 25(3):282-289.

[59] Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk alter intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5):1242-1243.

[60] Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(6):1544-1549.

[61] Solomon R, Briguori C, Betmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006(100):S30-S45.

[62] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10):1006-1012.

[63] McDonald J, McDonald J, Cater RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology* 2014; 273(3):714-725.

[64] Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(1):263-272.

[65] Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-induced acute kidney injury: short and long-term implications. Semin Nephrol 2011; 31(3):300-309.

[66] Aulicky P, Mikulik R, Goldemund D, Reif M, Dufek M, Kubelka T. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(7):783-787.

[67] Heller M, Husk G, Bowers W, et al. Contrast CT scans in the emergency department: is there really an increased risk of adverse clinical outcomes? Acad Emerg Med 2011; 18(suppl 1):S4-S249.

[68] Katzberg RW, Barret BJ. Risk of iodinated contrast material-induced nephropathy with intravenous administration. Radiology 2007; 243(3):622-628.

[69] Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Altun A, Sivri N, Yetkin E, et al. Validation of a New Risk Score to Predict Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol 2014; 113:1487-1493.

[70] Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Apostolakis S, Adina T, Kikas P, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention. A novel approach tailored to current practice. Int J Cardiol 2013; 163:46-55.

[71] Laville M, Juillard L. Contrast-induced acute kidney injury: how should at-risk patients be identified and managed? J Nephrol 2010; 23:387-398.

[72] Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(6):501-507

[73] Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: springer-verlag; 2001.

[74] Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. BMJ. 2009; 338:b604.

[75] Sánchez-Cantalejo, E: Regresión Logística en Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública, 2000.

[76] Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión Logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. Rev Esp Salud Pública. 2002; 76:85-93. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v76n2/a02v76n2.pdf>

[77] Fox, J: The R commander: a basic-statistics graphical user interface to R. Journal of Statistical Software. 2005; 14:1- 42.

[78] Harrell Jr, FJ: Package "rms". Versión 4.1-0.

<http://cran.r-project.org/web/packages/rms/rms.pdf> . Visitado el 6 de Enero de 2015.

[79] Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. :Medidas de rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. Rev Esp Cardiol. 2011; 64:788-94.

[80] Kattan MW, Marasco J: What is a real nomogram? Semin Oncol. 2010; 37:23-6.

[81]Grimes D A: The nomogram epidemic: resurgence of a medical relic. Ann Intern Med. 2008; 149:273-5.

[82]Grimes DA , Schulz KF : Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. Lancet. 2005; 365 (9469):1500-5. Disponible en:

http://168.105.175.200/davis/643_06/10_26_06/Documents/Refining_clinical_diagnosis_with_likelihood_ratios.pdf.

XI. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL

- Desde septiembre de 2012 a la actualidad: realizando el proyecto de investigación "Estudio epidemiológico observacional descriptivo sobre la nefropatía por contraste en pacientes críticos (NEFROCON): incidencia, factores de riesgo y pronóstico", con el Aval Científico de la SEMICYUC (ANEXO IV).

Proyecto de ámbito nacional, multicéntrico, coordinado por el Grupo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Investigadora principal: Dra. Sonia Mas Font (Hospital General Universitario asociado de Castellón). Miembros del comité directivo: Dra. Carmen Gómez González, Dra. D. Herrera Rojas, Dr. M.A. Alcalá, Dra. Raquel Montoro Allué, Dr. F. Sánchez Morán, Dr. MA García García. La firmante es responsable de la metodología y diseño del estudio, así como de la realización del análisis estadístico y presentación de los resultados obtenidos y su tesis doctoral se integra en este proyecto.

- Gómez González, C., Úbeda Iglesias, A., Herrera Rojas, D., Castillo Fernández, E., González Maestre, J. "Análisis de los conocimientos y experiencia en técnicas de depuración extracorpórea en las unidades de cuidados intensivos españolas". Presentado en el XLVII Congreso Nacional SEMICYUC. Santander, 2012.

- Úbeda Iglesias, A., Gómez González, C., Herrera Rojas, D., Castillo Fernández, E., González Maestre, J. "Manejo del fracaso renal agudo en las UCIs españolas. Resultados de una encuesta nacional". XLVII Congreso Nacional SEMICYUC, Santander, 2012.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

- Gómez González, C., Castillo Fernández, E., Correa Gómez, R., Algaba Carmona, A., Caballero García, A., González Maestre, J., Servicio de Medicina Intensiva Hospital Infanta Luisa, Sevilla. "Análisis de factores asociados al fracaso renal agudo tras cirugía cardiaca extracorpórea". Presentada en XLVIII Congreso Nacional SEMICYUC. Celebrado en Tenerife los días 9 a 12 de junio de 2013.
- Gómez González, C., Herrera Rojas, D., Úbeda Iglesias, A., Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Luisa, Sevilla. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Valme, Sevilla, Unidad de Cuidados Intensivos de la Línea. AGS Campo de Gibraltar, Cádiz. "Review of results and experience of use renal replacement therapies in spanish intensive care units". Presentada en el congreso europeo de la especialidad ESICM LIVES 2013. 26th Annual Congress. Celebrado en París entre los días 5 y 9 de octubre de 2013.
- Gómez González, C., Mas-Font S., Herrera-Rojas D., Alcalá-Llorente M.A., Sánchez-Morán F., García-García M.A., Tizón-Varela A., Nefrocon Investigators. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Luisa, Sevilla. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Castellón. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Valme, Sevilla, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. "Contrast-associated acute kidney injury according to the type of contrast-enhanced radiographic examination. preliminary results of the nefrocon study". Presentada en el congreso europeo de la especialidad 27th Annual Congress. Celebrado en Barcelona entre los días 27 de septiembre y 1 de octubre de 2014.
- Úbeda-Iglesias, A., Herrera-Rojas, D., Gómez-González, C. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospiten Estepona, Estepona (Málaga), Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital de Valme, Sevilla. Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Infanta Luisa. Sevilla. "Encuesta sobre el manejo del fracaso renal agudo y

las técnicas de reemplazo renal en las Unidades de Cuidados Intensivos españolas". Revista Medicina Intensiva. ISSN 0210-5691.

- Mas Font S^(a), Gómez González, C.^(b), Montoiro Allue R^(c), Herrera Gutiérrez M^(d), Sabater Riera J^(e), Villa Díaz P^(f), Mudarra Reche C^(g), Bua Ocaña S^(h), Arteta Arteta D⁽ⁱ⁾. ^(a)Hospital General Universitario de Castellón (Castellón). ^(b)Hospital Infanta Luisa (Sevilla). ^(c)Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). ^(d)Hospital Carlos Haya (Málaga). ^(e)Hospital Universitari de Bellvitge (L'hospitalet de Llobregat (Barcelona). ^(f)Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares). ^(g)Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). ^(h)Hospital Universitario de Móstoles (Madrid). ⁽ⁱ⁾Hospital Santa Isabel (Sevilla). "Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de nefropatía por contraste en la Unidad de Cuidados Intensivos. Datos preliminares del estudio Nefrocon". Presentada en el 50º Congreso Nacional SEMICYUC. San Sebastián, junio 2015.

- Mas Font S^(a), Gómez González, C.^(b), Alcalá Llorente, M.A.^(c), Broch Porcar M.J.^(d), Juan Díaz, M.^(e), Torres Sánchez, E.^(f), Navas Pérez, A.^(g), Rovira Anglés, C.^(h), Rodríguez Martínez, E.⁽ⁱ⁾. ^(a)Hospital Universitario General de Castellón (Castellón). ^(b)Hospital Infanta Luisa (Sevilla). ^(c)Fundación Jiménez Díaz (Madrid). ^(d)Hospital Universitario La Fe (Valencia). ^(e)Hospital General de Ciudad Real (Ciudad Real). ^(f)Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). ^(g)Corporació Sanitaria Parc Taulí (Sabadell). ^(h)Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Reus). ⁽ⁱ⁾Hospital General de Requena (Requena). "Profilaxis para la nefropatía por contraste aplicada en pacientes críticos. datos preliminares del estudio Nefrocon". Presentada en el 50º Congreso Nacional SEMICYUC. San Sebastián, junio 2015.

- Gomez-Gonzalez, C., Mas-Font, S., Alcalá-Llorente, M.A., García M.A., Argüeso, M., Juan, M. & Nefrocon Investigators. Hospital

Universitario Virgen del Rocío y Hospital Infanta Luisa, Sevilla. Hospital General de Castellón. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Hospital de Sagunto, Valencia. Hospital Clínico Universitario, Valencia. Hospital General de Ciudad Real, España. "Is contrast-associated acute kidney injury (ca-aki) associated to the type of hospital and icu? Preliminary results of the Nefrocon study". Presentada en el congreso europeo de la especialidad ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Celebrado en Berlín los días 3 a 7 de octubre de 2015.

- Gomez-Gonzalez, C., Mas-Font, S., Herrera Rojas, M.D., Sánchez Morán F., Gómez, E., Mudarra, C., Enciso, V. & Nefrocon Investigators. Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital. Infanta Luisa, Sevilla. Hospital General de Castellón. Hospital Universitario N.S. Valme, Sevilla. Hospital La Plana, (Vila-Real), Castellón. Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid). Hospital Universitario de Henares, Coslada (Madrid), España. "Contrast-associated acute kidney injury (ca-aki) according to the type and dose of contrast in contrast-enhanced radiograph examinations. Preliminary results of the Nefrocon study". Presentada en el congreso europeo de la especialidad ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Celebrado en Berlín los días 3 a 7 de octubre de 2015.

- Mas Font, S.^(a), Gómez González, C.^(b), Herrera Gutiérrez, M.^(c), González de Molina, F.J., Catalán Ibars, R.^(e), Aldunate Calvo, S.^(f).
^(a)Hospital General Universitario de Castellón. ^(b)Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Infanta Luisa. Sevilla. ^(c)Hospital Carlos Haya. Málaga. ^(d)Hospital Universitari Mutua de Terrassa (Barcelona). ^(e)Hospital General de Vic (Barcelona). ^(f)Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona) and The Nefrocon investigators. "Preventive measures for development of contrast associated acute kidney injury

in critical patients. Preliminary results of the Nefrocon study". Presentada en el congreso europeo de la especialidad ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Celebrado en Berlín los días 3 a 7 de octubre de 2015.

- Mas Font, S.^(a), Gómez González, C.^(b), Herrera Rojas, D.^(c), Herrera Gutiérrez, M.^(d), Del Baño Aledo, D.^(e), Broch Porcar, M.J. ^(f), Moreno Clarí, E.^(g). ^(a)Hospital General Universitario de Castellón. ^(b)Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Infanta Luisa. Sevilla. ^(c)^(d)Hospital Carlos Haya. Málaga. ^(e)Hospital Morales Meseguer. Murcia. ^(f)Hospital Universitari i Politecnic La Fe. Valencia. ^(g)Hospital General Universitario de Castellón and the Nefrocon investigators. "Risk factors of contrast-associated acute kidney injury in spanish intensive care patients: preliminary results of the Nefrocon study". Presentada en el congreso europeo de la especialidad ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Celebrado en Berlín los días 3 a 7 de octubre de 2015.

ANEXO I. ENCUESTAS REALIZADAS EN LAS UCIs

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATÍA POR CONTRASTE EN PACIENTES CRÍTICOS

DATOS REFERENTES AL HOSPITAL:

HOSPITAL:				Nº CENTRO:	
INVESTIGADOR PRINCIPAL				E-MAIL:	
INVESTIGADOR SECUNDARIO				E-MAIL:	
Nº CAMAS HOSPITAL			Nº CAMAS UCI:		
TIPO DE UCI:	Médica	Quirúrgica	Polivalente	Cirugía Cardíaca	Coronaria
TIPO DE HOSPITAL:	I NIVEL	II NIVEL	III NIVEL	PUBLICO	PRIVADO

DATOS DEL PACIENTE:

Nº PACIENTE:	EDAD:	SEXO:	M	F	APACHE 2 al ingreso:	Creatinina basal:
		PESO:	TALLA (cm.)			
ANTECEDENTES PERSONALES DE RIESGO (SI/NO/NSNC):	Diabetes Mellitus			Transplante renal	Mieloma múltiple	
	Cirrosis Hepática			HTA	Arteriopatía Aórtica	
	Insuficiencia Cardíaca			Insuficiencia renal crónica: estadio		
TIPO DE PACIENTE:	Médico			Quirúrgico	Coronario	

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

DATOS EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN:

TIPO DE EXPLORACIÓN	Cateterismo cardiaco	TAC con contraste	AngioTC
	Arteriografía	RX intervencionista	Otras:
CONTRASTE	Hiperosmolar	Hipo-osmolar	Iso-osmolar
	Volumen de contraste:	Vía de administración:	Arteria Vena
FACTORES DE RIESGO (SI/NO/NSNC)	Insuficiencia cardiaca	FEVI < 30 %	IAM
	BCIAo	Shock:	Cardiogénico
			Hipovolémico
			Distributivo
			Obstrutivo
	Drogas vasoactivas:	Dopamina ≥ 5 mcg/kg/min	
		Noradrenalina > 0,1 mcg/kg/min	
		Dobutamina ≥ 5 mcg/kg/min	
	Fármacos y dosis diaria:	AINES	
		Aminoglucósidos	
		Anfotericina B	
		Fármacos Calcineuríticos	
		Diuréticos	
		Metformina	
		IECAS/ARA II	
VARIABLES EN EL MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE:	Creatinina: (mg/dl)	TAM > 70 mmHg: SI NO	Hemoglobina:
	Albúmina (gr/dl):	Glucemia (mg/dl):	TCRR: SI NO
	Precarga cardiaca:	PVC	PCP
		GEDVI	SVV (si valorable)
¿SE HA REALIZADO PROFILAXIS?	NO	SI, ¿cómo?	Expansión de volumen (SF 0,9 %: 1 ml/kg/h)
			N-Acetil Cisteína
			HCO ³ 1 M
			TCRR
¿EXISTE PROTOCOLO EN EL SERVICIO?	SI	NO	
BIOMARCADORES: Tipo y lugar de determinación (sangre/orina):	Valor previo a la administración de contraste:	6 h siguientes	24 h siguientes
		12 h siguientes	48 h siguientes

DATOS POSTERIORES A LA EXPLORACIÓN:

CREATININA	A las 24 h:		A las 48 h:	Al alta de UCI:
	A las 72 h:		A los 7 días:	
DIURESIS (ml)	A las 24 h:	A las 72 h:	A las 48 h:	Al alta de UCI:
NECESIDAD DE TCRR	NO		SI	Días desde la administración de contraste:
				Duración:
				Modalidad:
MOTIVO DE INICIO TCRR:	Sobrecarga hídrica		Oliguria	↑ Urea/Creatinina
	Acidosis metabólica		Hiperpotasemia	Otras
DÍAS DE ESTANCIA EN UCI:				

SEGUIMIENTO AL ALTA DE UCI:

CREATININA AL ALTA HOSPITALARIA	
DIALISIS AL ALTA HOSPITALARIA	SI NO
DÍAS DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL	
EXITUS	SI NO
CICr AL ALTA HOSPITALARIA (si disponible)	

ACLARACIONES SOBRE VARIABLES:

1. CREATININA BASAL: En caso de no disponer de analíticas previas del paciente, estimaremos su creatinina basal en función de la fórmula MDRD (calculadora o nomogramas para FG estimado de 60 ml/min), según recomendaciones del grupo ADQI.

2. ANTECEDENTES PERSONALES DE RIESGO:

Insuficiencia renal crónica (Enfermedad renal Crónica (ERC)) Si el paciente está estudiado, en seguimiento por Nefrología, estratificar el grado según estadios:

CKD estadio 1: ClCr > 90 ml/min

CKD estadio 2: ClCr 60-90 ml/min

CKD estadio 3: ClCr 30-60 ml/min

CKD estadio 4: ClCr 15-30 ml/min

CKD estadio 5: ClCr < 15 ml/min

3. FACTORES DE RIESGO EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO: Son situaciones clínicas del paciente presentes en el momento en que se realiza la exploración con contraste.

4. VARIABLES EN EL MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE:

- Los datos analíticos (creatinina, albúmina, glucemia) son los disponibles en las horas previas a la administración de contraste. Si no disponemos del dato de ese momento, servirían los valores de la analítica de esa mañana.

- Precarga cardíaca: Anotar cualquiera de los parámetros que estéis utilizando para determinar la precarga cardíaca del paciente: PVC, Swan-Ganz (PCP), parámetros de PiCCO (de termodilución o la SVV si es valorable en ese paciente: no está en respiración espontánea, no presenta arritmias, no está ventilado con Vt bajos...)
- Biomarcadores: si algún centro dispone de ellos, sobre todo NGAL, que lo determine antes de la exploración, y a las 6 h, 12 h, 24 h y 48 h siguientes. Especificar el biomarcador utilizado y si su determinación es en sangre o en orina.

5. DATOS POSTERIORES A LA EXPLORACIÓN:

- a. Determinar la creatinina a las 24, 48, 72 horas y 7 días después de la administración de contraste (si todavía está ingresado en UCI), así como al alta de UCI. Si es posible, anotar también la diuresis en estos mismos períodos, para calcular el ClCr. La diuresis será de 24 horas, p.ej, la diuresis a las 48 horas será la recogida durante 24 horas, al 2º día tras la administración de contraste.
- b. Necesidad de TCRR: si durante el ingreso se han iniciado TCRR, anotar los días que habían pasado tras la administración de contraste, qué modalidad se ha utilizado (HFVVC, HDFVVC) y cuál ha sido el criterio para empezar.

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

Se recogerán únicamente los datos referentes a la primera exploración radiológica del paciente. Aunque sea sometido a más exploraciones, éstas ya no se contabilizarán en el estudio.

Si no disponemos de alguno de los datos, poner en la casilla NS/NC (no sabe, no contesta). Es preferible a dejarla en blanco, a efectos del análisis posterior de las variables.

ANEXO II. DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA

Se adjunta fichero PDF denominado "ANEXO_II_Dictamen.pdf".

Estrategias de prevención y desarrollo de un modelo predictivo del fracaso renal agudo en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos.

ANEXO III: CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN LA *NEW YORK HEART ASSOCIATION* (NYHA)

Se adjunta fichero PDF denominado "ANEXO_III_NYHA.pdf".

ANEXO IV. Aval al proyecto de la SEMICYUC

Se adjunta fichero PDF denominado "ANEXO_IV_AVAL.pdf".